



ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

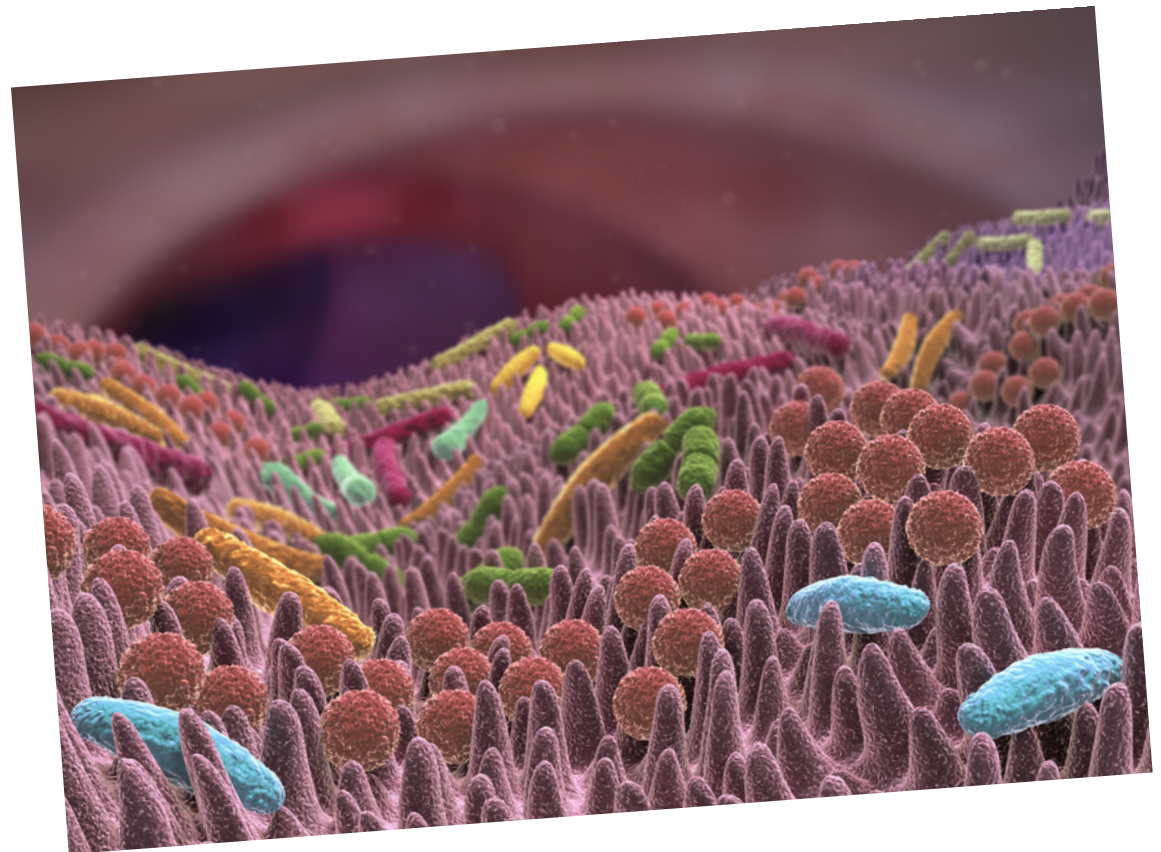
Dra. Alexandra Uherek – Residente de Pediatría

ROTACIÓN NEONATOLOGÍA USS

MAYO 2023

HOJA DE RUTA

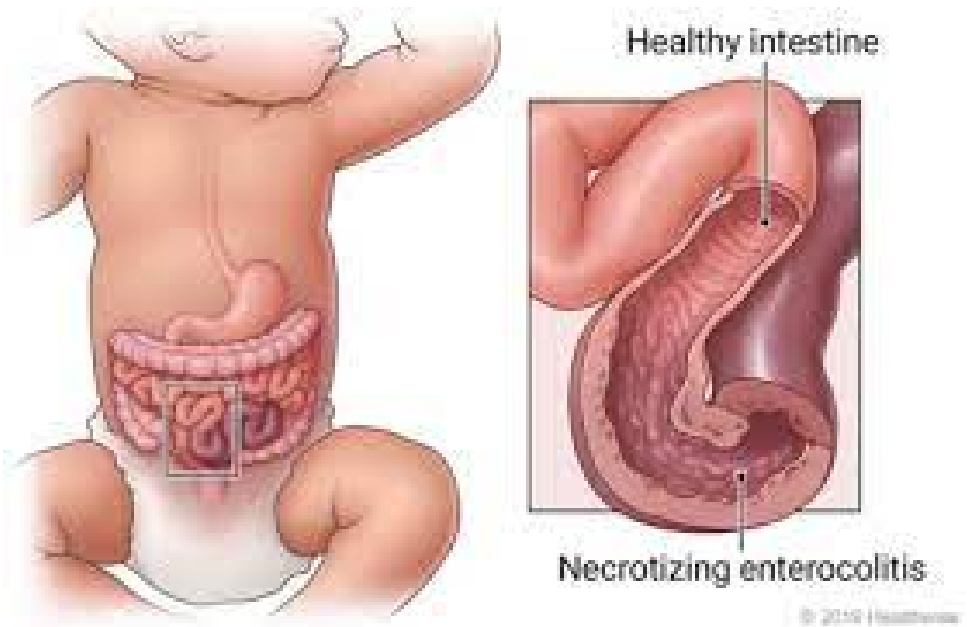
- Introducción
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Prevención
- Conclusiones
- Bibliografía



INTRODUCCIÓN

La NEC es una enfermedad multifactorial, definida por un trastorno intestinal caracterizado por inflamación y necrosis intestinal.

- Es una de las **emergencias gastrointestinales** más comunes en los RN, afectando principalmente a **RNPT**.
- **NEC en RNT:** generalmente desarrolla dentro de 1° días de vida...
- **NEC en RNPT:** inicio síntomas en varias semanas de vida, generalmente entre las 30 y 32 sem...



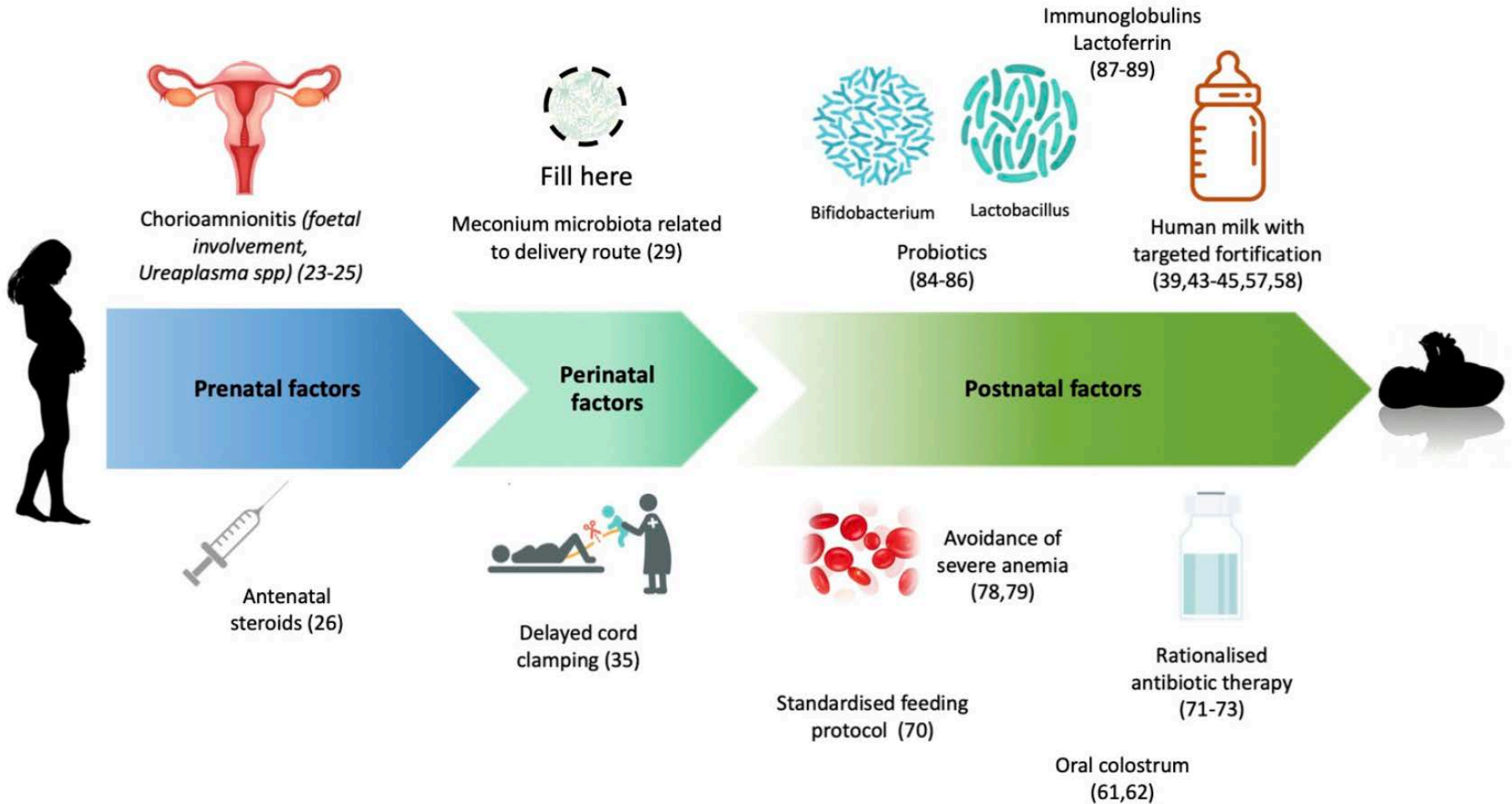
EPIDEMIOLOGÍA

- Ocurre en aproximadamente el **5 %** de los RN en UCIN.
- Solo aproximadamente el **10%** de los casos ocurren en RNT.
- **Incidencia 9 %** en RNPT 22 y 29 sem.
- Alrededor de **1/2 - 1/3** de los afectados requieren intervención quirúrgica.
- NEC tratadas quirúrgicamente tienen tasa de mortalidad de **35% v/s 20 %** en tratados con terapia médica.

Incidencia en disminución en últimos años...



FACTORES DE RIESGO



FACTORES DE RIESGO

Prematurez

- Inmadurez intestinal, inmunidad, inmadura, uso frecuente ATB y períodos de ayuno.

Anomalía intestinal o del flujo sanguíneo intestinal

- Ej: consumo drogas madre, asfixia, hipotermia, cardiopatías congénitas y sepsis.

Género

- El género no influye en la incidencia de NEC. El sexo masculino, está relacionado con un aumento de la mortalidad.

Raza

- FR raza negra como la etnia hispana (nivel socioeconómico?).

Medicamentos

- Bloqueadores H2: alteración microbioma, ↑ especies bacterianas asociadas con el desarrollo de NEC (Proteobacteria).

ATB

- Asociado a disbiosis.

ORIGINAL ARTICLE

Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants?

M Cetinkaya¹, T Erener-Ercan², T Kalayci-Oral¹, A Babayiğit¹, B Cebeci¹, SY Semerci¹ and G Buyukkale¹

OBJETIVO:

- Investigar posible asociación entre niveles maternos/neonatales de D (25-OHD) y el desarrollo de NEC.

RESULTADOS: N° 145 RNPT <36 sem. → 18% desarrollaron NEC

- Los niveles maternos/neonatales 25-OHD en el grupo NEC fueron significativamente más bajos ($P = 0,001$ y $0,004$ respectivamente).
- Sin embargo, el análisis de regresión logística multivariante reveló que solo el nivel materno de vitamina D fue un predictor significativo de NEC.

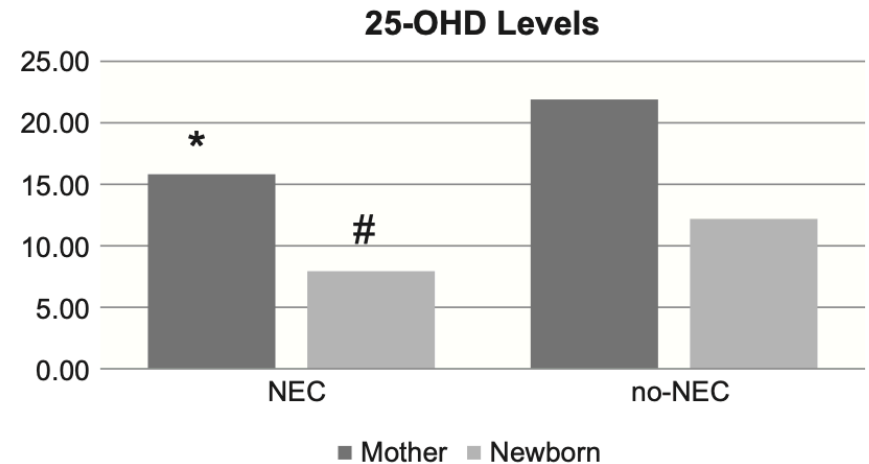


Figure 1. Bar graph depicting maternal and neonatal 25-OHD levels. * $P < 0.05$ compared to maternal 25-OHD levels in no-NEC group; # $P < 0.05$ compared to neonatal 25-OHD levels in no-NEC group. 25-OHD, 25-hydroxy vitamin D; NEC, necrotizing enterocolitis.

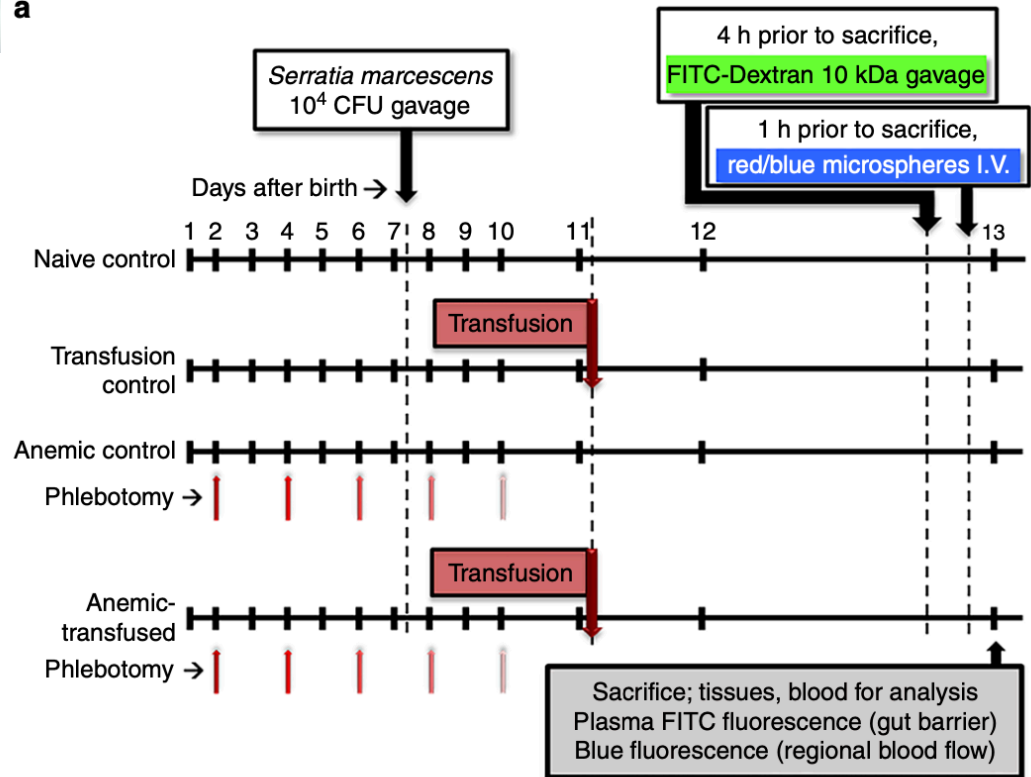
A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions

Krishnan MohanKumar^{1,2}, Kopperuncholan Namachivayam^{1,2}, Tanjing Song¹, Byeong Jake Cha³, Andrea Slate^{4,5}, Jeanne E. Hendrickson^{6,7}, Hua Pan⁸, Samuel A. Wickline⁸, Joo-Yeun Oh⁹, Rakesh P. Patel^{9,10}, Ling He², Benjamin A. Torres¹ & Akhil Maheshwari^{1,2}

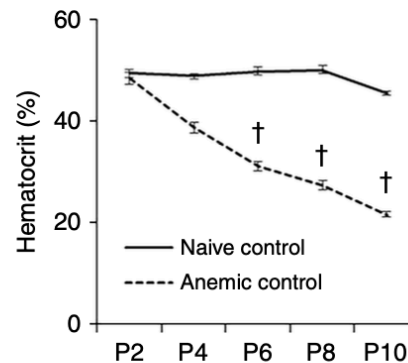
- Crías de ratón anémicas por flebotomía y luego reciben transfusiones GR → desarrollan NEC con necrosis, inflamación y edema intestinal dentro 12- 24 h...
- El intestino anémico está infiltrado por **macrófagos**, que se activan in situ mediante transfusiones GR por mecanismo mediado por **TLR-4** y causan lesión intestinal.
- **Quelación** de productos de degradación de GR con **haptoglobina**, ausencia de **El TLR4**, agotamiento de macrófagos y la inhibición de la activación de macrófagos son protectores.

La lesión intestinal empeora con el aumento de la gravedad y la duración de la anemia antes de la transfusión....

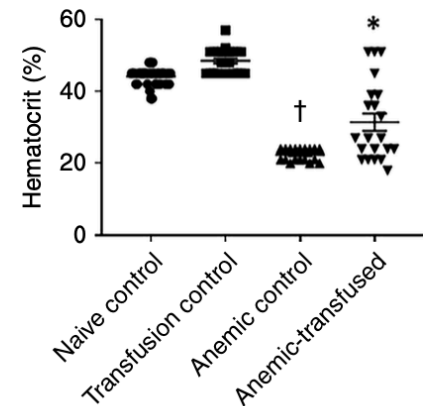
a



b

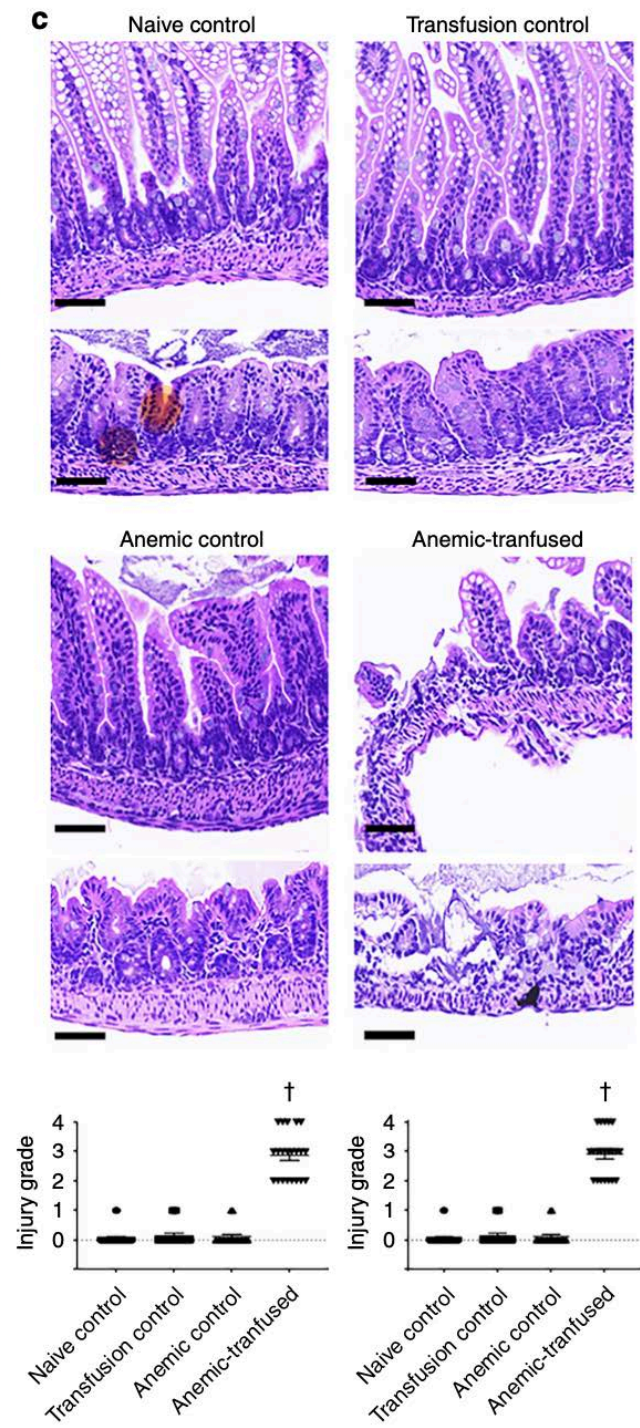
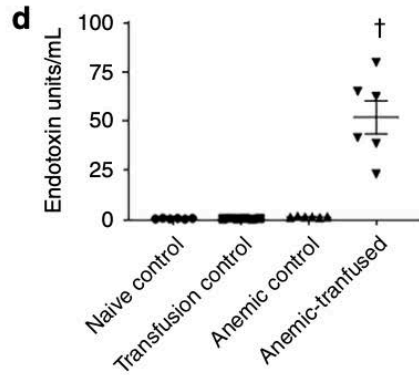
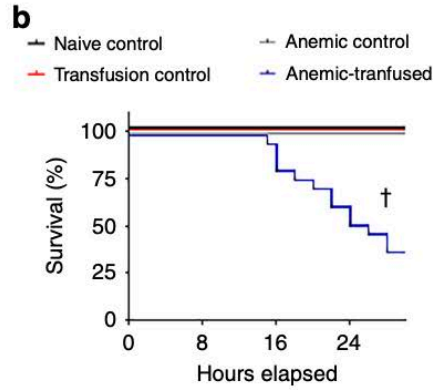
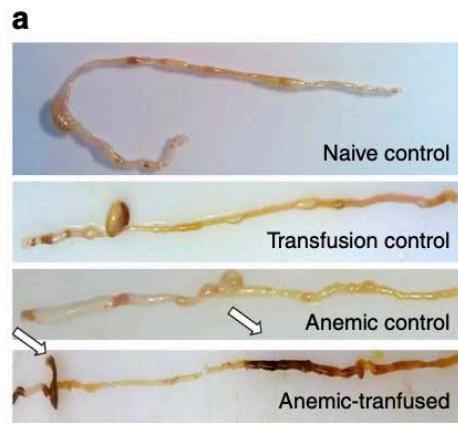


c



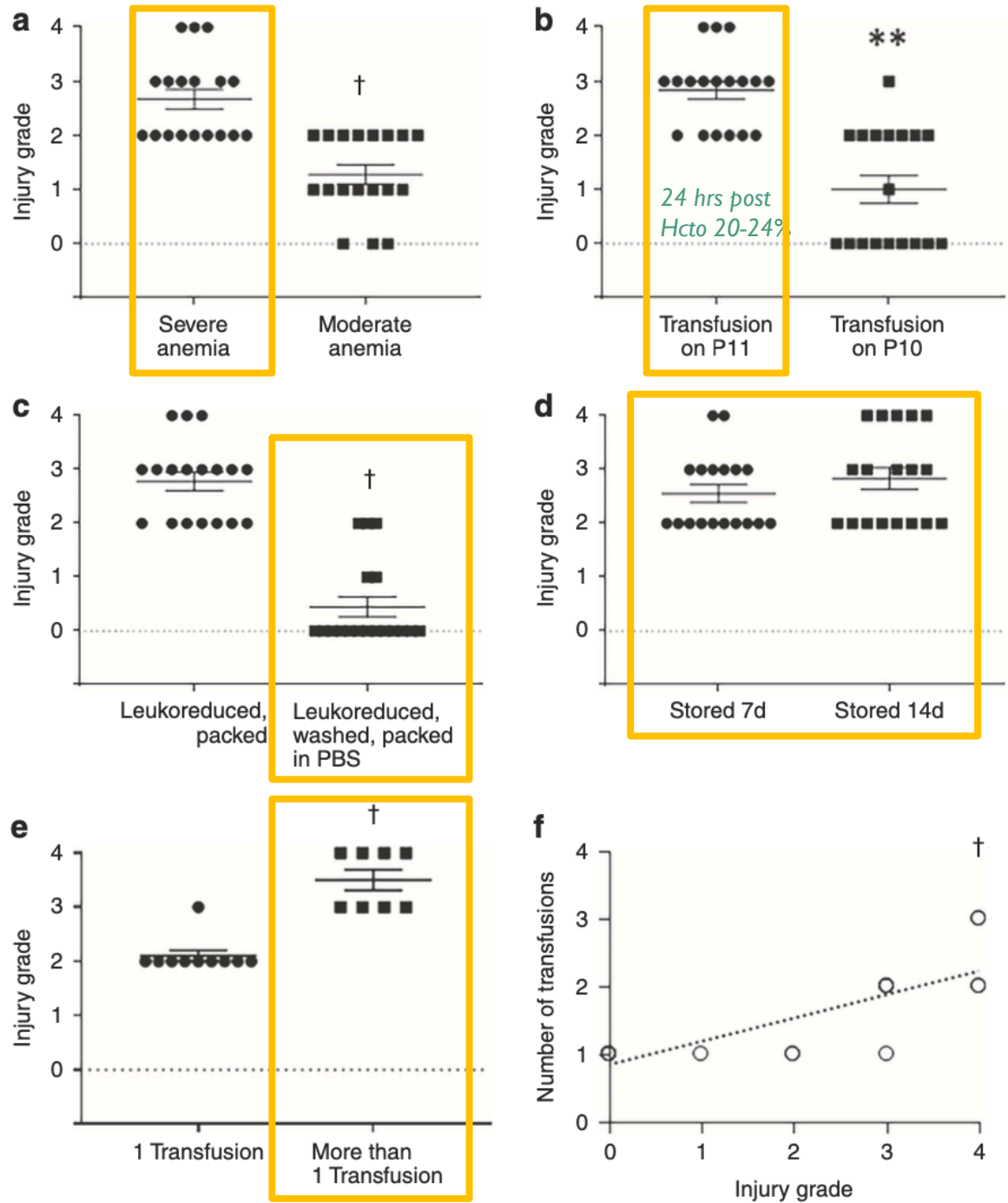
A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions

Krishnan MohanKumar^{1,2}, Kopperuncholan Namachivayam^{1,2}, Tanjing Song¹, Byeong Jake Cha³, Andrea Slate^{4,5}, Jeanne E. Hendrickson^{6,7}, Hua Pan⁸, Samuel A. Wickline⁸, Joo-Yeun Oh⁹, Rakesh P. Patel^{9,10}, Ling He², Benjamin A. Torres¹ & Akhil Maheshwari^{1,2}



A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions

Krishnan MohanKumar^{1,2}, Kopperuncholan Namachivayam^{1,2}, Tanjing Song¹, Byeong Jake Cha³, Andrea Slate^{4,5}, Jeanne E. Hendrickson^{6,7}, Hua Pan⁸, Samuel A. Wickline⁸, Joo-Yeun Oh⁹, Rakesh P. Patel^{9,10}, Ling He², Benjamin A. Torres¹ & Akhil Maheshwari^{1,2}



FACTORES PROTECTORES

■ Leche materna.

■ Probióticos.

Table 1
Beneficial components of human milk

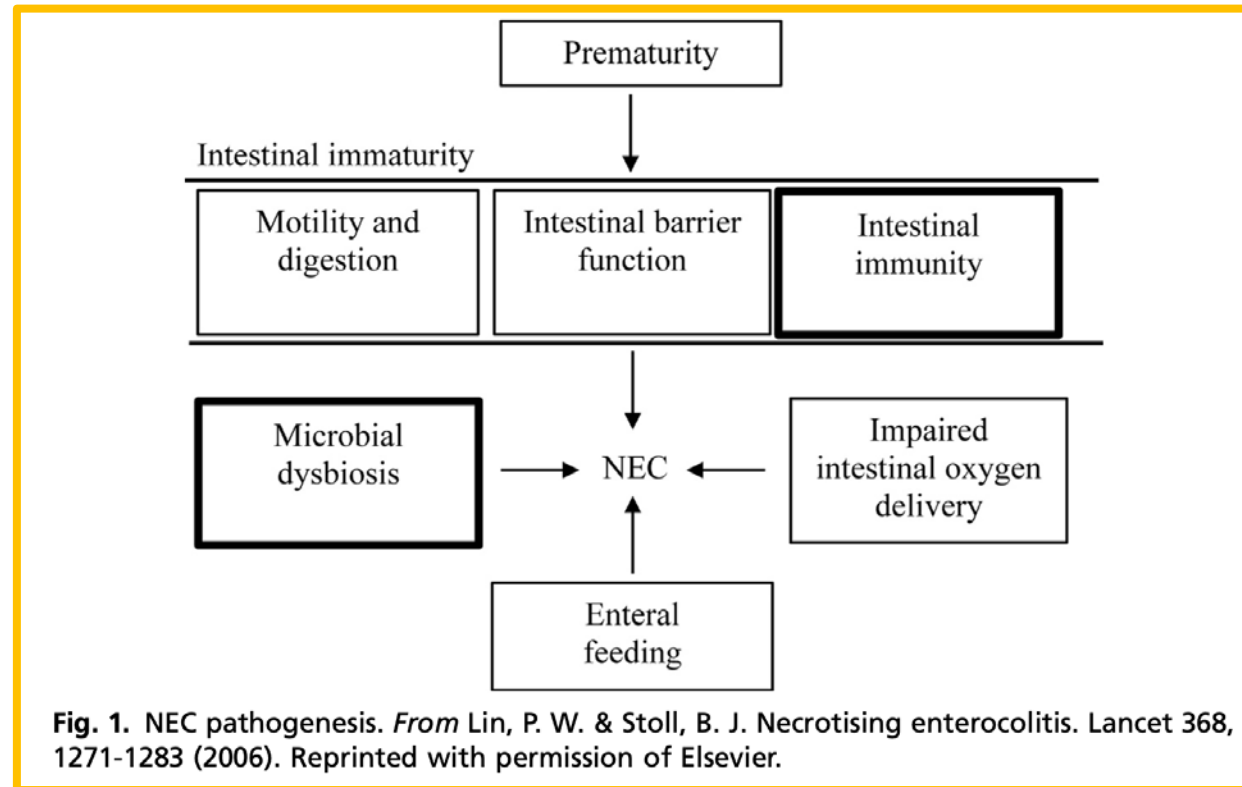
Component	Mechanism	Role in NEC
Oligosaccharides	Promote growth of commensal bacteria	May reduce NEC risk by promoting healthy microbiome
Caseins	Increase number of Paneth cells and goblet cells	Promote protection of epithelial barrier
Triglycerides	Increase number of Paneth cells and goblet cells May reduce adherence of bacteria to intestinal epithelia	—
Lysozyme	Antibacterial activity	—
Lactoferrin	Antibacterial, antifungal, and antiviral activity Reduces bioavailability of iron to pathogens	Lactoferrin supplementation may reduce risk of NEC
PAF acetylhydrolase	Inactivates PAF	Inactivates important mediator of NEC
IL-10	Antiinflammatory properties	IL-10 supplementation protective in NEC animal models High levels of IL-10 in human milk associated with decreased risk of NEC
TGF- β	Regulates inflammation and wound healing	—
IGF	Promotes proliferation of intestinal epithelial cells Reduces apoptosis of intestinal epithelial cells	IGF supplementation reduces NEC in animal models
EGF	Promotes proliferation of intestinal epithelial cells Increases expression of tight junction proteins Increases mucin production Inhibits TLR4 Promotes antiinflammatory macrophages	Decreased expression of EGF associated with increased NEC risk EGF supplementation reduces NEC in animal models EGF supplementation promotes intestinal mucosa in humans

Abbreviations: EGF, epidermal growth factor; IGF, insulinlike growth factor; TGF, transforming growth factor.

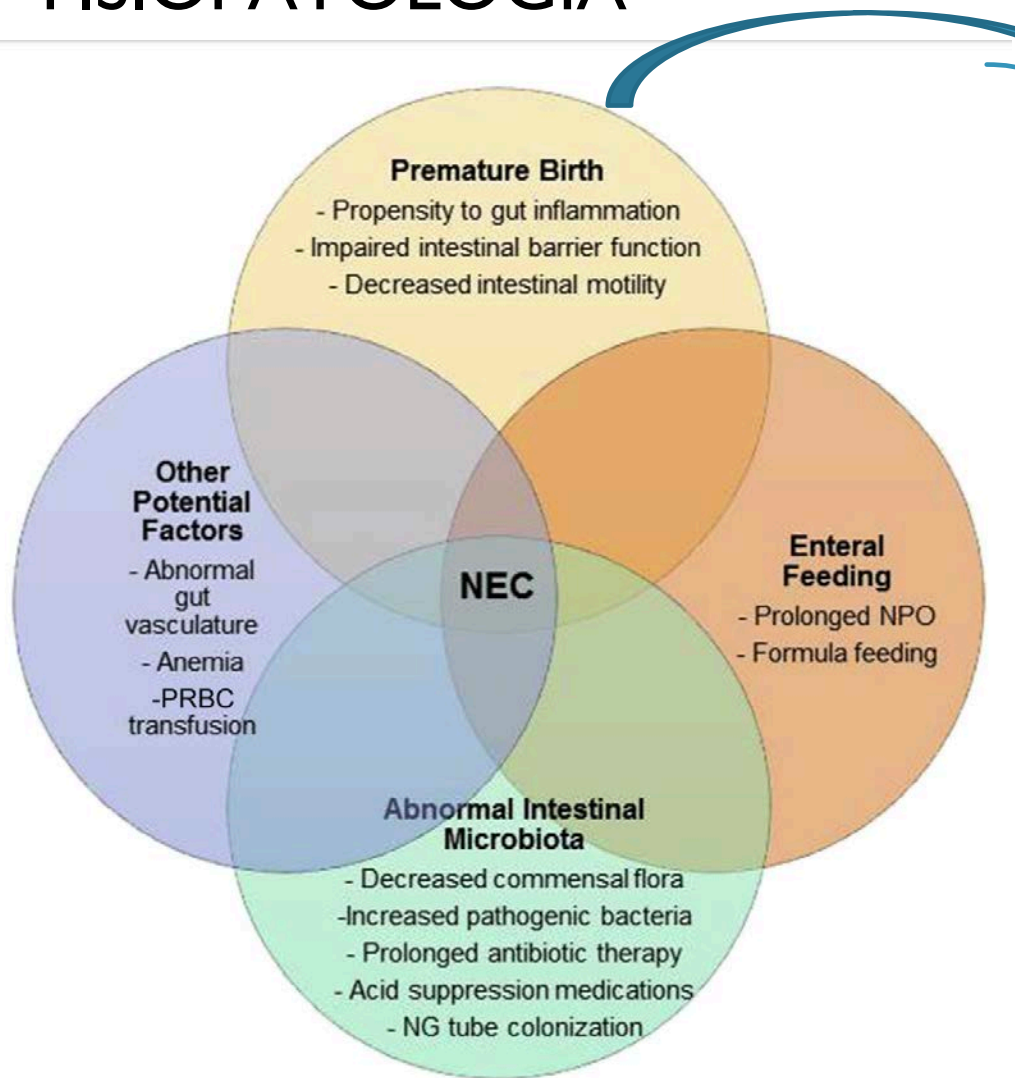
Adapted from Denning, T. L., Bhatia, A. M., Kane, A. F., Patel, R. M. & Denning, P. W. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol* 41, 15-28.

FISIOPATOLOGÍA

- Patogenia es multifactorial.
- Principales factores involucrados NEC:
 - Prematuridad.
 - Disbiosis microbiana.
 - Tipo de alimentación.
 - Suministro deficiente de oxígeno intestinal.



FISIOPATOLOGÍA



- **Transferencia placentaria y LM de IgG al RN:** ayuda a proteger a los RN hasta que se desarrolle su sist. inmune adaptativo.
 - RNPT son un FR para desarrollar trastornos inflamatorios como la NEC.
- **Factores estresantes** (hipoxia, alimentación con formula, ATB y disbiosis...) + **respuesta inflamatoria exagerada del RNPT** → NEC.
 - Factor activador plaquetas (PAF), TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18

Fig. 1. Multifactorial nature of NEC. (Adapted from Patel RM, Denning PW. Intestinal micro-biot and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2015;78(3):233; with permission from Macmillan Publishers Ltd.)

FISIOPATOLOGÍA

NEC

Factores estresantes + sist. inmune inmaduro con respuesta exagerada

Tejido afectado intestinal: edema mucosa, necrosis por coagulación y hemorragia.



Además, NEC se asocia con una mayor expresión TLR4, un receptor de lipopolisacárido (LPS), una endotoxina bacteriana...

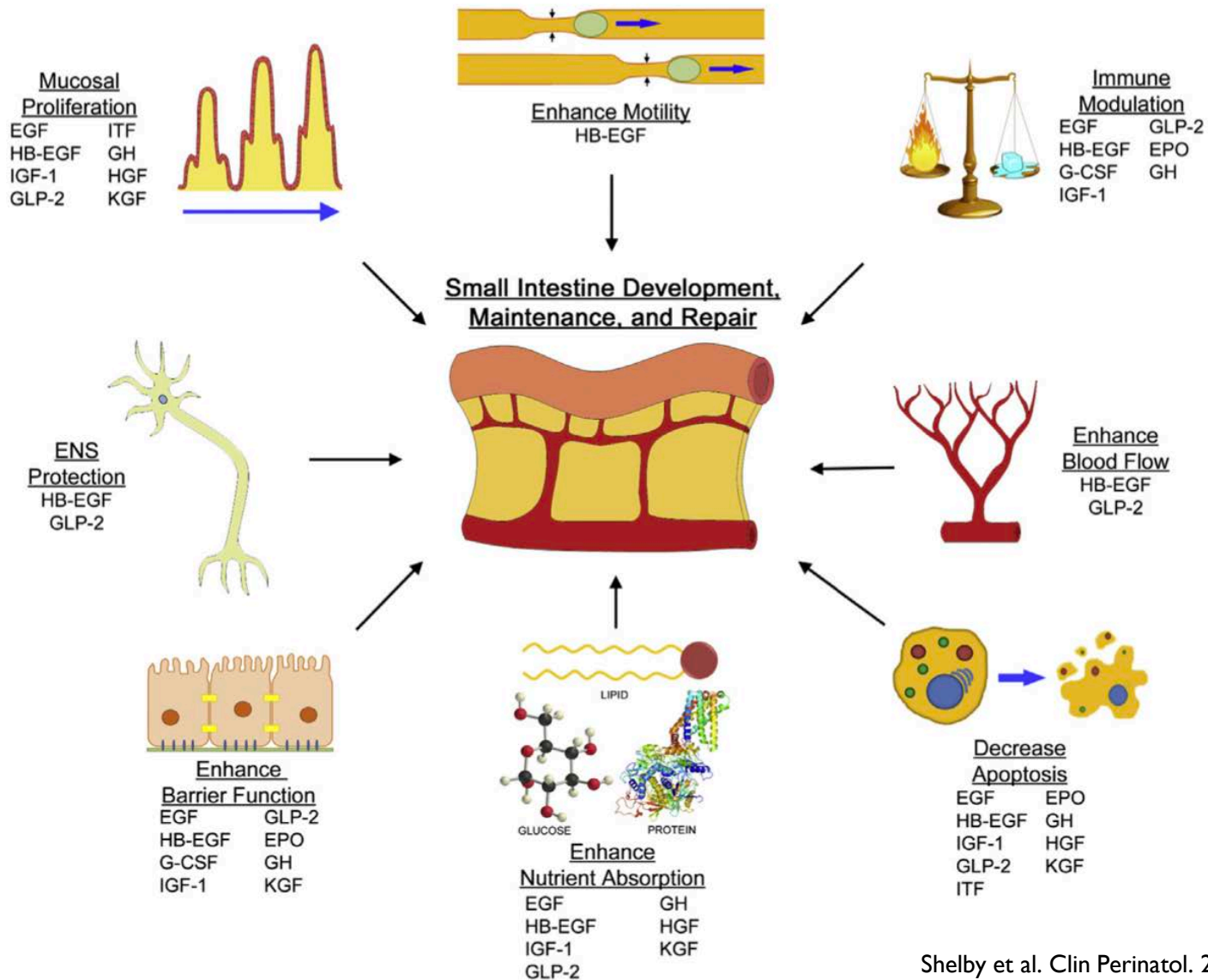
Estos eventos conducen a la ruptura de la mucosa y la translocación bacteriana → sepsis y NEC.

DISBIOSIS: asociado al uso de ATB y supresores de ácido... alteración microbioma intestinal

Abundancia de Gammaproteobacteria: Salmonella spp y E. coli, desencadenan respuestas inflamatorias exageradas en células epiteliales intestinales inmaduras

Bacterias comensales pueden amortiguar la señalización inflamatoria mediante la inhibición de señalización NF- κ B, al mismo tiempo que compiten con bacterias patógenas.

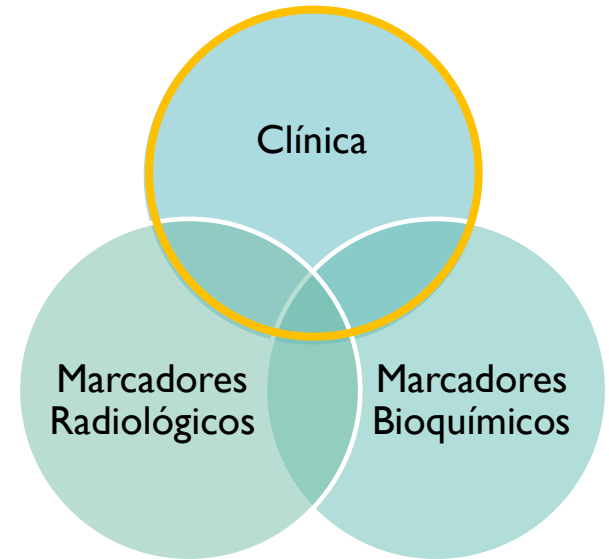
FISIOPATOLOGÍA



DIAGNÓSTICO

Anamnesis

- **Presentación clínica NEC es variable**, desde leve a grave.
- Puede ser **inespecífico**, pudiendo confundirse con sepsis:
 - Alteraciones termoregulación, letargo, apneas, bradicardia, hipotensión y homeostasis deficiente de glucosa.
- **Síntomas Gastrointestinales:**
 - Distensión abdominal, heces con sangre, mala tolerancia enteral y niveles residuales gástricos altos o emesis.

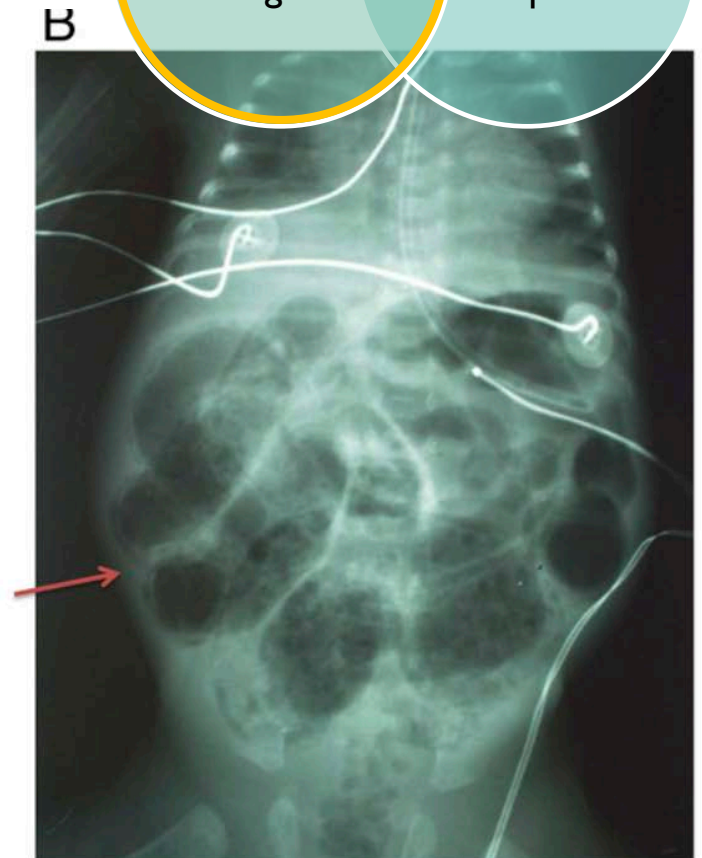
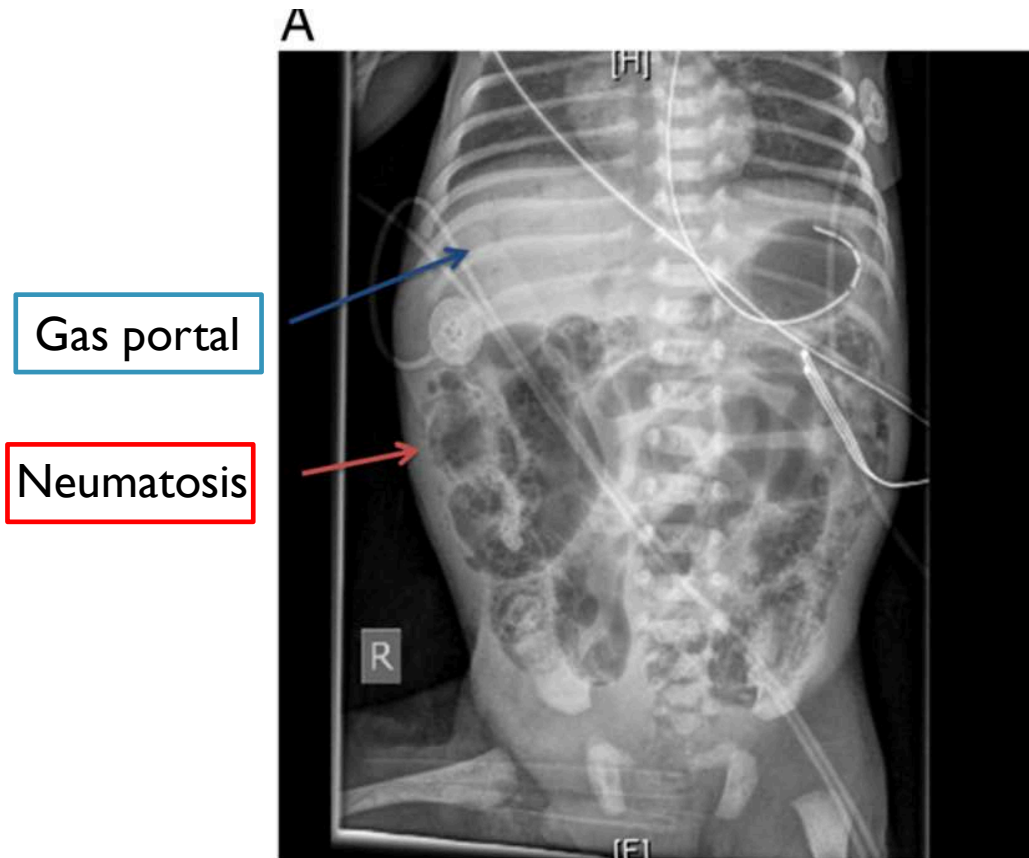
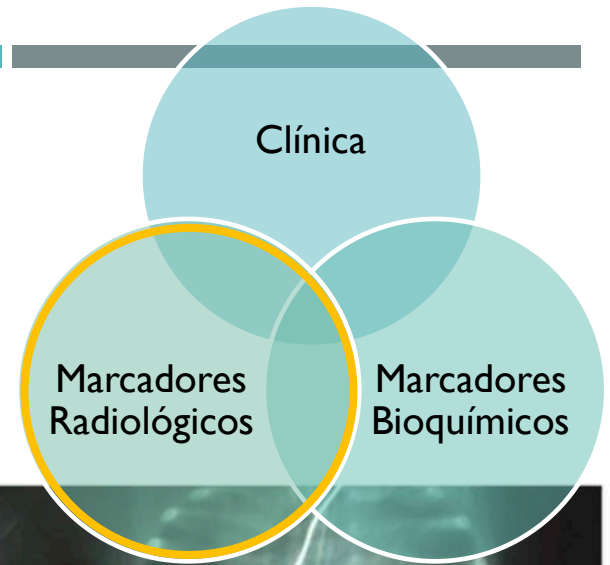


Examen físico:

- Distensión abdominal y sensibilidad.
- Masa palpable que representa "fijación intestinal".
- Edema y eritema o crepitación de la pared abdominal.
- Escroto decolorado 2° perforación intestinal por proceso vaginal permeable del RNPT.

DIAGNÓSTICO

Las bacterias en la luz intestinal fermentan los carbohidratos, produciendo gas H^+ que es responsable de la neumatosis intestinal y del gas venoso portal...



DIAGNÓSTICO USS

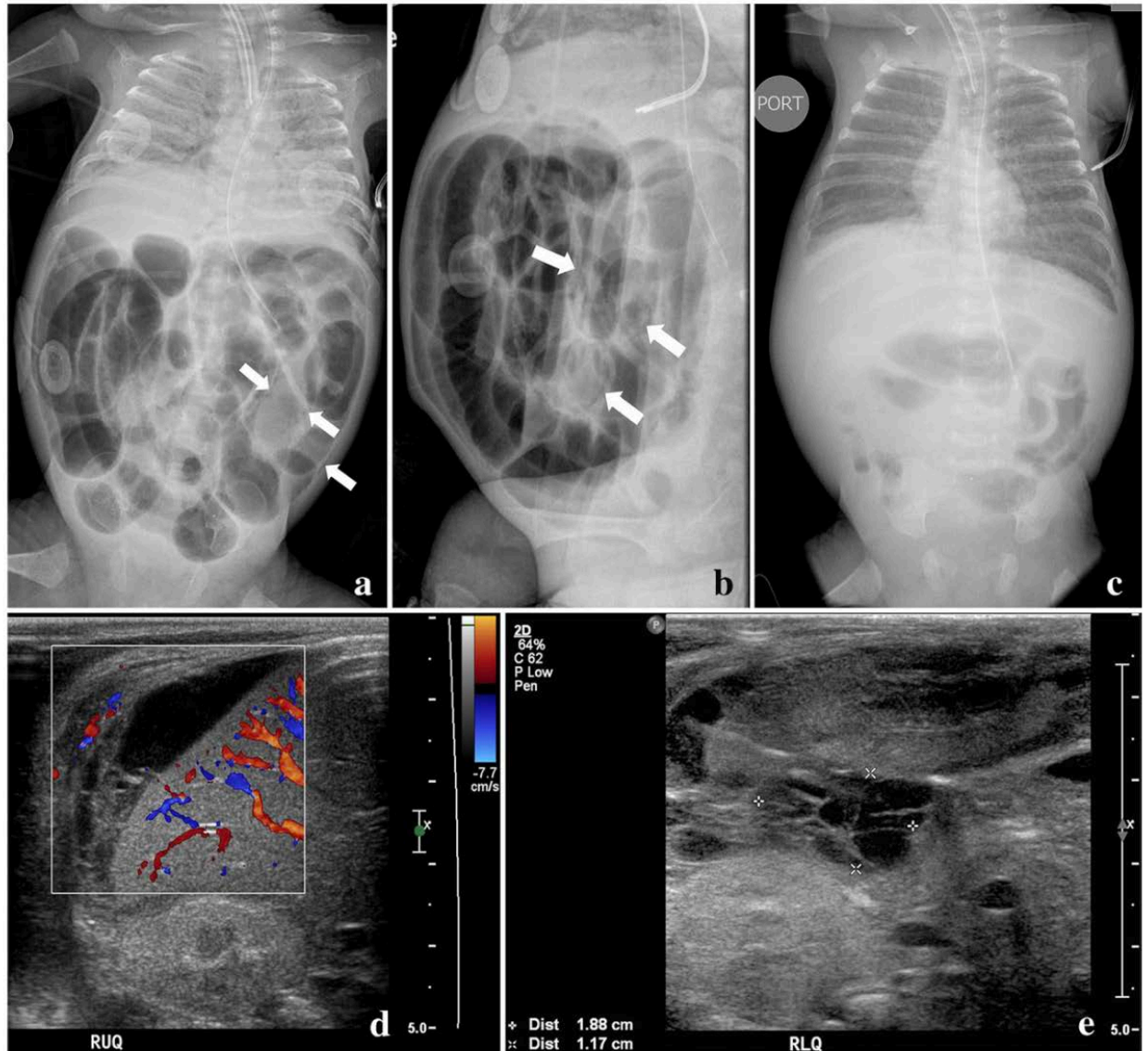
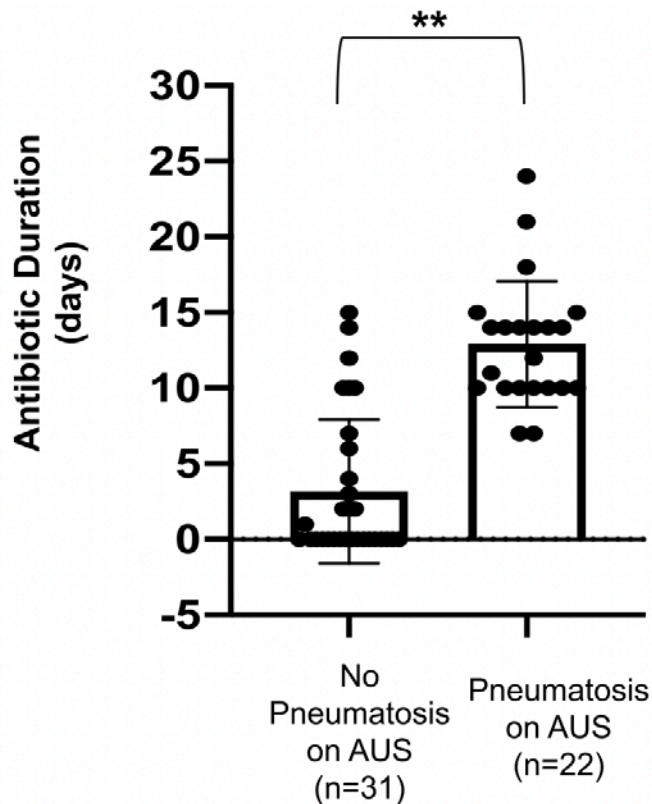
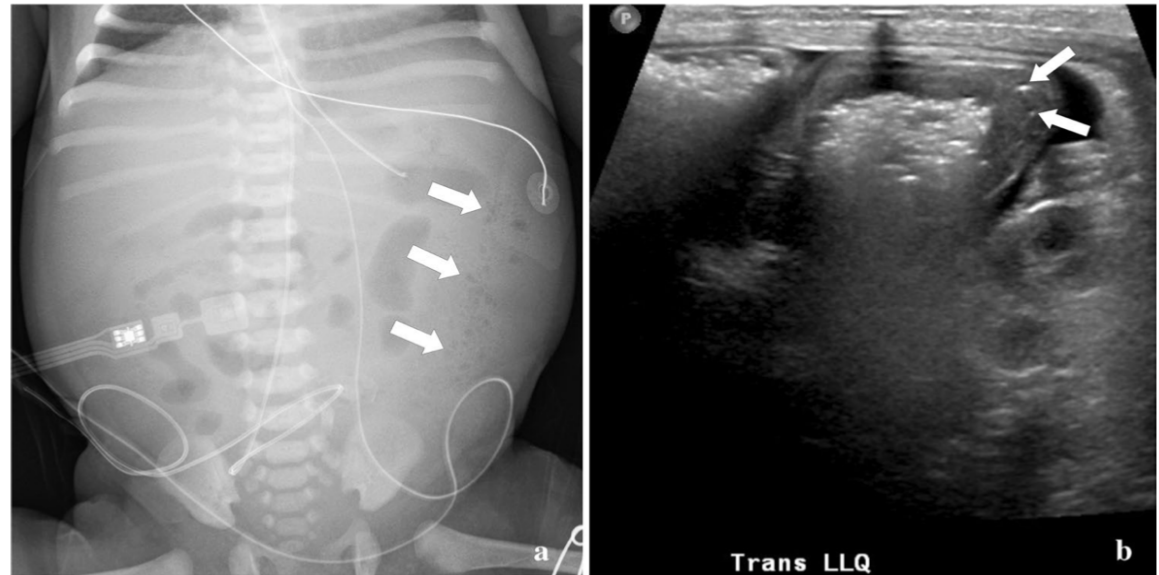


Fig. 1

Líquido perihepático complejo cuadrante superior derecho (d) y una colección de líquido cuadrante inferior derecho (e) → resultado de la perforación del intestino

DIAGNÓSTICO

Fig. 2: *neumatosis USS y sospecha heces en RX.*



Método: E° retrospectivo (2017-2019), N°= 54.

- Rx/USS y presencia o no de pneumatosis.

Resultados

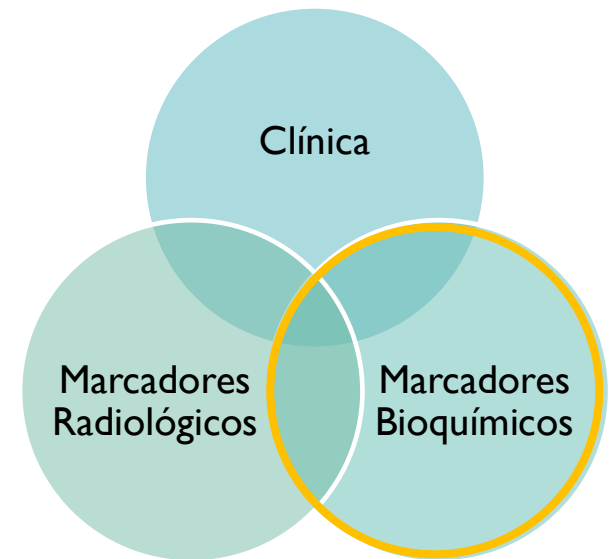
- Rx sin pneumatosis: USS (+) de pneumatosis (41 %).
- De 31 RN sin pneumatosis en USS, 78% no fueron tratados por NEC.
- RN sin pneumatosis en USS → duración más corta de ATB v/s con pneumatosis (3,3 días v/s 12,4 días).

Conclusión

- USS es útil para evaluar la presencia de pneumatosis.
- La ausencia de pneumatosis en USS reduce el TTO innecesario de ATB.

DIAGNÓSTICO

- HCT (+) en $\frac{1}{4}$ de los pacientes al inicio de NEC.
 - **Bacterias típicas:** E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Clostridium perfringens y Pseudomonas aeruginosa.
 - Los hongos pueden estar presentes y ser mas graves: **Cándida.**
- Trombocitopenia, hiponatremia, acidosis metabólica, lactato ↑, neutropenia y ↑ GB.
- Parámetros inflamatorios: PCR y PCT.



The value of laboratory parameters in predicting the progression of necrotising enterocolitis

	Medical NEC		Surgical NEC		p-value
	n		n		
CRP Levels (mg/L)					
CRP1 (within 24 h of diagnosis)	20	2.4 (1.3– 66)	12	57 (1.9–159)	0.27
CRP2 (within 48 h after diagnosis)	26	25 (1.9–124)	16	123 (46–195)	0.004
CRP3 (within 72 h after diagnosis)	24	5 (1–37)	15	126 (48–195)	0.001
CRP>50		11 (28%)		11 (58%)	0.006
WBC Counts (10 ⁹ /L)					
WBC (within 24 h of diagnosis)	27	11 (7–16)	13	14 (8.7– 23.5)	0.3
WBC (within 48 h after diagnosis)	30	12.2 (8.5–17)	15	10 (3.7–15)	0.5
WBC (within 72 h after diagnosis)	22	14.9 (7–23)	12	11.5 (4.6–16)	0.7
Leucocytosis>20		12 (30%)		4 (26%)	0.2
Leucopenia <5		5 (13%)		4 (26%)	0.058
Platelet Counts (10 ⁹ /L)					
PLT (within 24 h of diagnosis)	25	255 (160–362)	13	240(95–312)	1
PLT (within 48 h after diagnosis)	29	251(131–335)	15	202(116–324)	0.5
PLT (within 72 h after diagnosis)	22	234 (124–327)	10	128 (72–220)	0.5

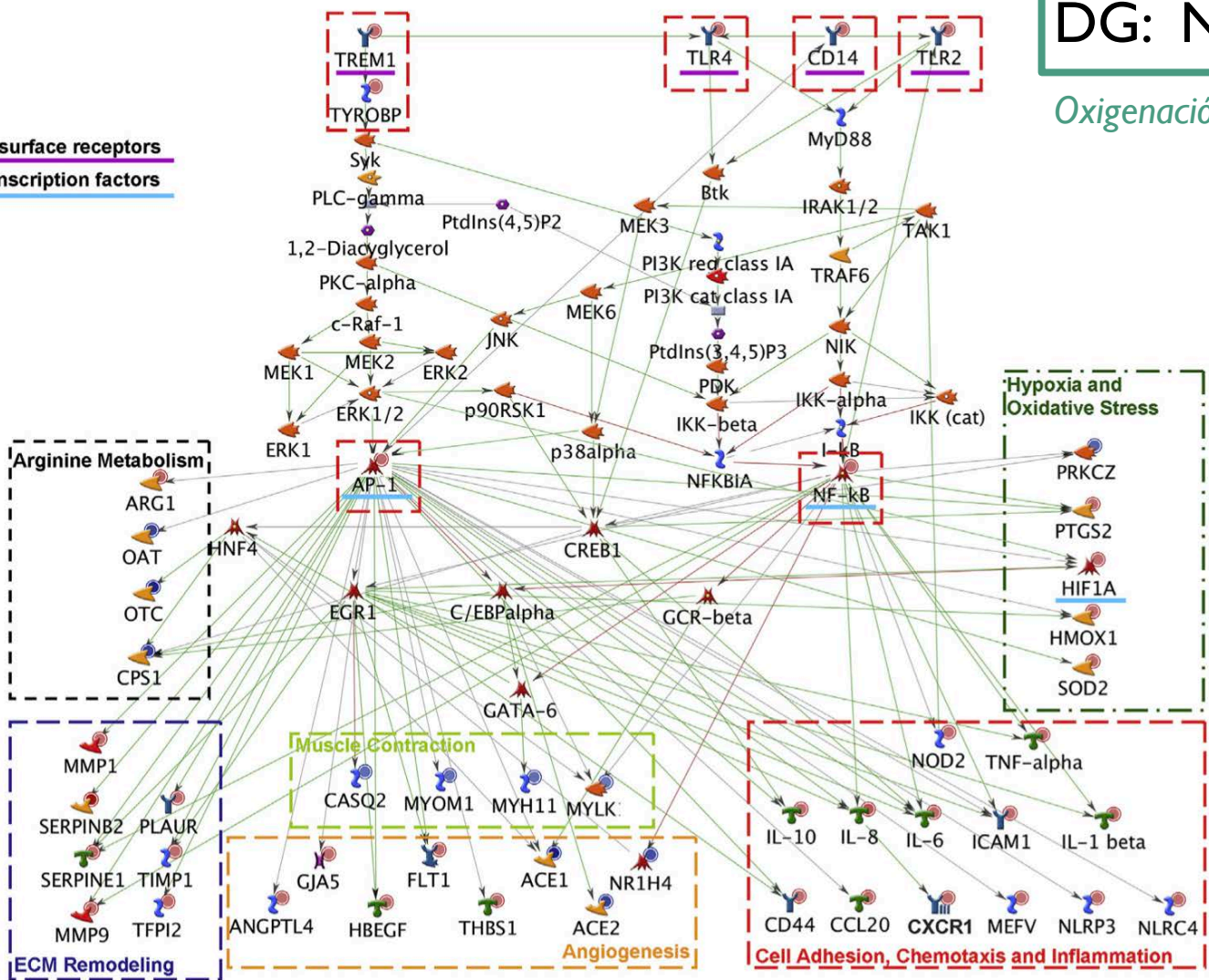
- E° retrospectivo en RNPT MBPN con NEC ≥ IIA, entre 2010-2020.
- N° 95 → TTO médico 40 / quirúrgico 19.
- Único parámetro estadísticamente significativo: PCR >50 mg/L post 24 hrs .
 - PCR> 50 mg/L post 72 hrs del diagnóstico: buen predictor de requerimientos cirugía (S: 82% E: 70%).
- >PCR en grupo NEC quirúrgica.
 - > PCR en operados con lapatotomía v/s drenaje..

DIAGNÓSTICO FUTURO

**NUEVO MÉTODO
DG: NIRS!**

Oxigenación esplácnica neonatal

Cell surface receptors
Transcription factors

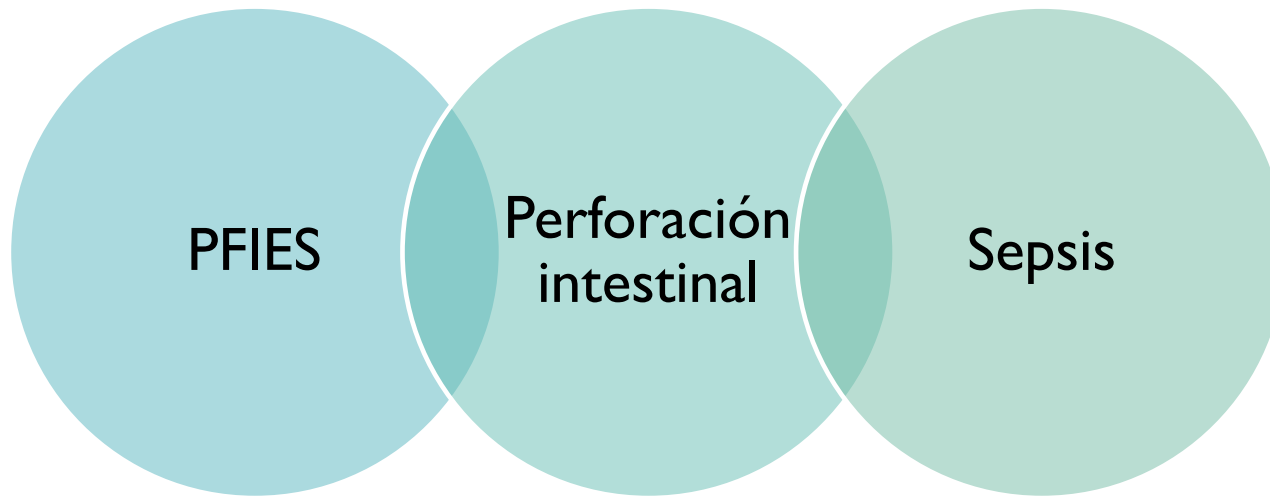


CLASIFICACIÓN

TABLE. **Modified Bell Staging System**

STAGE	CLASSIFICATION	SYSTEMIC SIGNS	ABDOMINAL SIGNS	RADIOGRAPHIC SIGNS
Ia	Suspected	Perinatal stress, temperature instability, apnea, bradycardia, lethargy	Gastric retention, abdominal distention, emesis, heme-positive stools	Normal or intestinal dilation, mild ileus
Ib	Suspected	As above	Grossly bloody stools	As above
IIa	Definite, mildly ill	As above	As above, with absent bowel sounds, with or without abdominal tenderness	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis
IIb	Definite, moderately ill	As above, with mild metabolic acidosis and thrombocytopenia	As above, with no bowel sounds, tenderness, with or without abdominal cellulitis or right lower-quadrant mass	As above with ascites
IIIa	Advanced, severely ill, intact bowel	As above, with hypotension, bradycardia, severe apnea, metabolic acidosis, respiratory acidosis, disseminated intravascular coagulopathy, and neutropenia	As above, with peritonitis, marked tenderness, and abdominal distention	As above
IIIb	Advanced, severely ill, perforated bowel	As above	As above	As above, with pneumoperitoneum

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



Differentiating Clinical Characteristics Between Necrotizing Enterocolitis and Food Protein-induced Enterocolitis When Both have Pneumatosis Intestinalis: A Single-centre Study

Ya Hu¹, Ziyu Hua², Kaizhen Liu³ and Hong Wei⁴

¹Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

Objetivo: Comparar características clínicas de NEC y FPIES cuando ambas presentan neumatosis intestinal.

Diseño del estudio: N° 293= 205 NEC y 88 FPIES.

•Estudio analítico retrospectivo, Hospital Infantil Universidad de Chongqing, China, de enero a diciembre de 2019.

Table I: Demographic data of NEC and FPIES.

Variables	NEC (n=205)	FPIES (n=88)	p-value
Male — n (%)	112 (54.63)	40 (45.45)	0.149
Eutocia — n (%)	87 (42.44)	34 (38.64)	0.545
GA (M ±SD, w)	34.53±3.57	35.88±2.92	0.001
GA <35W — n (%)	99(48.29)	23 (26.14)	<0.001
BW (M ±SD, kg)	2.57±0.83	2.85±0.69	0.004
Onset time in days, median (IQR)	9 (4-14)	12 (9-16.75)	0.001 ^a

Table IV: Outcomes of NEC and FPIES.

Variables	NEC (n = 205)	FPIES (n = 88)	p-value
Length (days) of hospital stay, (M±SD)	21.11±16.28	9.80±5.22	<0.001
Clinical outcomes	Medical treatment/cure (n, %)	88 (100.00)	0.036 ^b
	Surgical treatment/death (n, %)	10 (4.88)	

NEC: Necrotizing enterocolitis; FPIES: Food protein-induced enterocolitis syndrome; M±SD: Mean ±standard deviation; b: Fisher's exact test.

Resultados:

- NEC: < PN, <EG y <tiempo de inicio; tasas más altas de terapia prenatal con esteroides, sepsis y anemia.
- NEC y FPIES tienen síntomas similares, excepto por la sensibilidad abdominal y la ausencia de RHA que solo se observaron en la NEC.
- PCR elevada continua y trombocitopenia fueron más altas en la NEC (p<0,05).

Table II: Perinatal factors and complications of NEC and FPIES.

Variables	NEC (n = 205)		FPIES (n = 88)		p-value		
	n	%	n	%			
Perinatal factors	Gestational diabetes mellitus	32	15.61	18	20.45	0.312	
	Gestational cholestasis	8	3.90	6	6.82	0.369 ^b	
	Maternal dexamethasone treatment	63	30.73	10	11.36	<0.001	
	Meconium-stained amniotic fluid	9	4.39	4	4.55	>0.999 ^a	
	Premature rupture of membrane	63	30.73	18	20.45	0.071	
	Intrauterine distress	16	7.80	4	4.55	0.311	
	Maternal allergy history	16	7.80	8	9.09	0.713	
	Multiple births	6	2.93	4	4.55	0.494 ^b	
	Type of feeding	Formula-fed	121	59.02	32	36.36	0.002
		Mixed-fed	39	19.02	27	30.68	
Breastfed		45	21.95	29	32.95		
Complications/comorbidities	Metabolic acidosis	8	3.90	7	7.95	0.158 ^b	
	Hypoglycemia	11	5.37	2	2.27	0.196 ^b	
	Sepsis	73	35.61	7	7.95	<0.001	
	ABO hemolytic disease	33	16.10	8	9.09	0.113	
	Pathological jaundice of the newborn	55	26.83	27	30.68	0.501	
	Patent ductus arteriosus	30	14.63	10	11.36	0.455	
	Anemia	55	26.83	13	14.77	0.025	
	Hypoproteinemia	12	5.85	8	9.09	0.314	
	High lactic acid	33	16.10	20	22.73	0.177	
	Respiratory failure	7	3.41	6	6.82	0.220 ^b	
Potassium anomaly	16	7.80	3	3.41	0.161		
Abnormal clotting	12	5.85	5	5.68	0.954		

Table III: Symptoms, signs, and examinations of NEC and FPIES.

Variables	NEC (n = 205)		FPIES (n = 88)		p-value	
	n	%	n	%		
Symptoms and Signs	Fever	32	15.61	10	11.36	0.342
	Emesis	91	44.39	25	28.41	0.010
	Diarrhea	43	20.98	52	59.09	<0.001
	Hematochezia	110	53.66	71	80.68	<0.001
	Abdominal distension	145	70.73	27	30.68	<0.001
	Abdominal tender	16	7.80	0	0	0.004 ^a
	Bowel sounds for 1 Minute 1-3	132	64.39	12	13.64	<0.001
	Bowel sounds for 1 Minute=0	8	3.90	0	0	0.110 ^a
	Capillary refill time >3 seconds	11	5.37	1	1.14	0.116 ^b
	Examinations	Abnormal leukocyte	61	29.76	18	20.45
Platelet count <100(x 10 ⁹ /L)		20	9.76	1	1.14	0.009
Abnormal CRP		44	21.46	7	7.95	0.005

NEC V/S PERFORACIÓN INTESTINAL ESPONTÁNEA

■ Fisiopatología:

■ **NEC:** 2° a isquemia y al inicio alimentación enteral → necrosis hemorrágica de espesor total.

■ **SIP:** ulceración aislada mucosa con adelgazamiento de submucosa (puede ocurrir antes del inicio de alimentación enteral) → intestino circundante saludable.

■ Tratamiento:

■ **Drenaje** para casos de SIP y **laparotomía** para NEC.

Table 1

Necrotizing enterocolitis surgery trial patient characteristics by preoperative diagnosis³⁰

Variable	Preop NEC (n = 95)	Preop IP (n = 213)	P Value
Age at initial surgery, mean (SD), d	20.93 (11.90)	7.84 (5.19)	<.001
Pneumatosis, No. (%)	34 (35.79)	11 (5.16)	<.001
Pneumoperitoneum, No. (%)	48 (50.53)	198 (92.96)	<.001
Portal vein air, No. (%)	18 (18.95)	5 (2.35)	<.001
Gasless abdomen, No. (%)	9 (9.47)	8 (3.76)	.04
Vasopressors at time of randomization, No. (%)	43 (45.26)	57 (26.76)	.001
Ventilatory support			
Conventional vent. No. (%)	56 (58.95)	151 (70.89)	.04
High frequency ventilation, No. (%)	36 (37.89)	44 (20.66)	.001
Fio ₂ , mean (SD)	57.71 (27.90)	39.87 (21.73)	<.001
pH, mean (SD)	7.21 (0.15)	7.25 (0.11)	.007
Birthweight, mean (SD), g	728.34 (147.05)	710.58 (132.17)	.29
Gestational Age, mean (SD), wk	25.15 (1.95)	24.88 (1.61)	.21
Weigh at initial surgery, mean (SD), g	900.37 (314.64)	706.56 (157.83)	<.001
Bluish discoloration, No. (%)	40 (42.11)	80 (37.56)	.45
Measures Prior to Randomization			
Received indomethacin before randomization, No. (%)	40 (45.45)	116 (54.98)	.13
Received postnatal steroids before randomization, No. (%)	34 (35.79)	40 (18.78)	.001
Received enteral feedings before randomization, No. (%)	65 (92.86)	120 (71.86)	<.001



Available online at www.sciencedirect.com

Seminars in Perinatology

www.seminperinat.com

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis: Where do we stand?

Maria Estefania Barbian, and Ravi Mangal Patel*

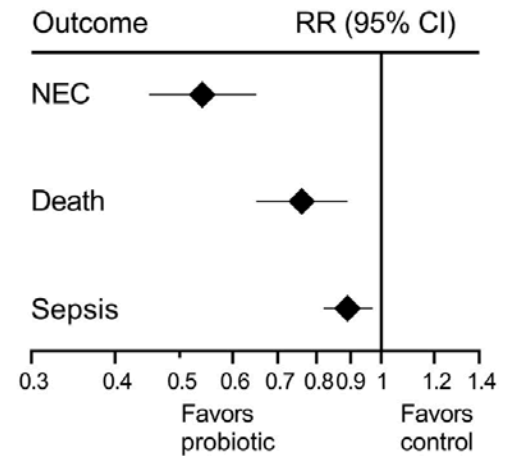
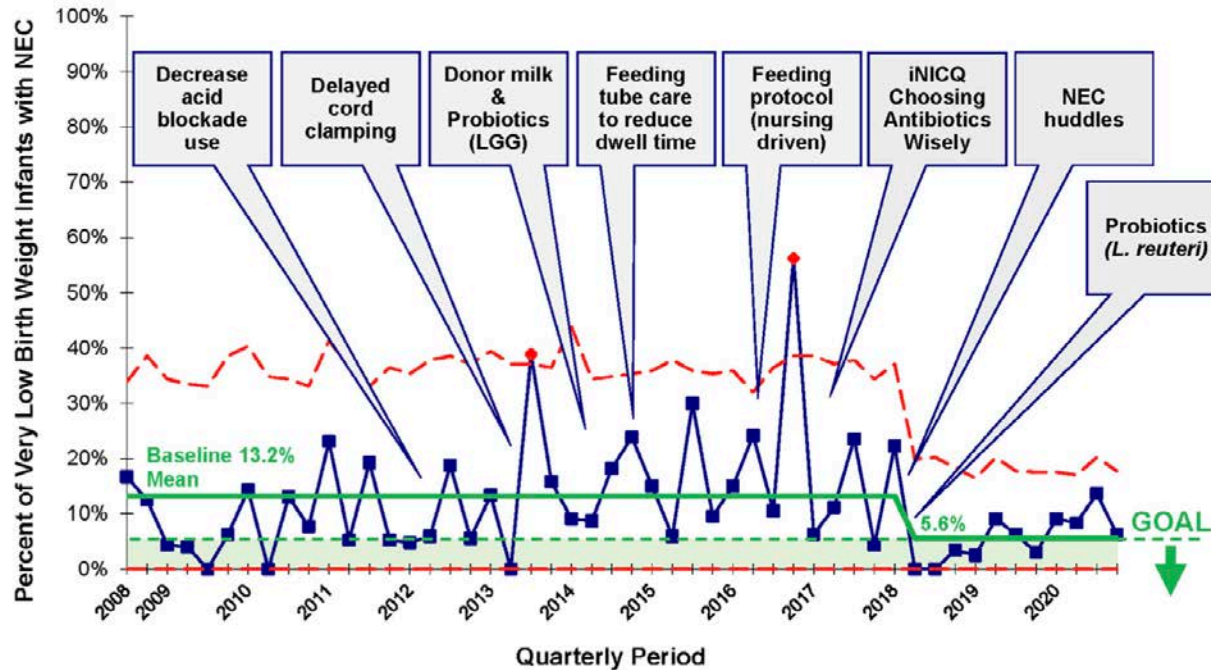
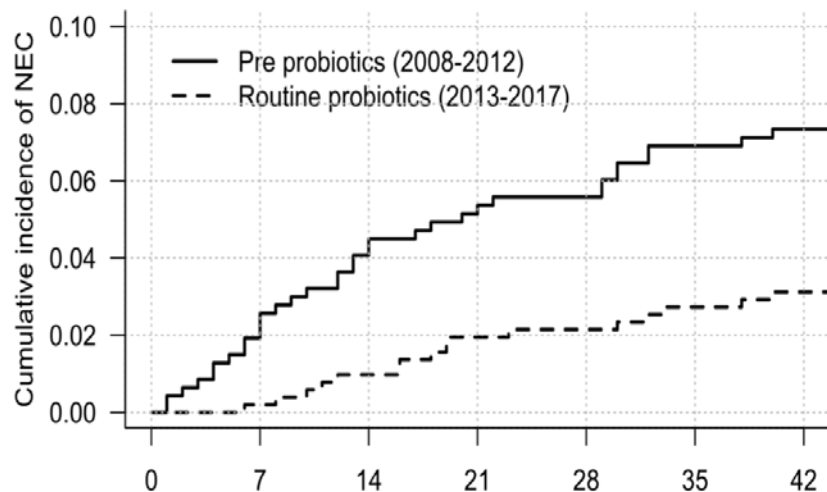


Fig. 1 – Effects of Probiotics on NEC, Sepsis, and Mortality. Data are relative risks (RR) with corresponding 95% confidence intervals (CI) comparing probiotics to control from a meta-analysis of randomized trials by Sharif et al.⁶



Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics

Claire Robertson,^{1,2} George M Savva,³ Raducu Clapuci,¹ Jacqueline Jones,¹ Hassan Maimouni,⁴ Eleanor Brown,¹ Ashish Minocha,⁵ Lindsay J Hall,² Paul Clarke ^{1,4}



Pre probiotics

Days since birth

At risk	469	431	410	375	332	277	227
Discharged home	0	0	2	21	53	101	147
Died without NEC	0	27	35	41	47	47	49
NEC	0	9	19	24	26	32	34

Routine probiotics

At risk	513	483	472	448	400	344	293
Discharged home	0	0	3	21	67	118	165
Died without NEC	0	29	33	34	35	37	39
NEC	0	1	5	10	11	14	16

Objetivo

- Comparar tasas de NEC, sepsis tardía y mortalidad 5 años antes y post implementación administración diaria probióticos multicepa RN.

Diseño Estudio

- E° Observacional retrospectivo unicéntrico → 2008 - 2017.

Ámbito


- UCIN Hospital Norfolk, Reino Unido.
- RNPT <32 sem o 32 - 36 sem, PN <1500 g.

Intervención

- Antes 2013 probióticos no fueron utilizados. Posteriormente: probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*) se administraron diariamente.



Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics

Claire Robertson,^{1,2} George M Savva,³ Raducu Clapuci,¹ Jacqueline Jones,¹ Hassan Maimouni,⁴ Eleanor Brown,¹ Ashish Minocha,⁵ Lindsay J Hall,² Paul Clarke ^{1,4}

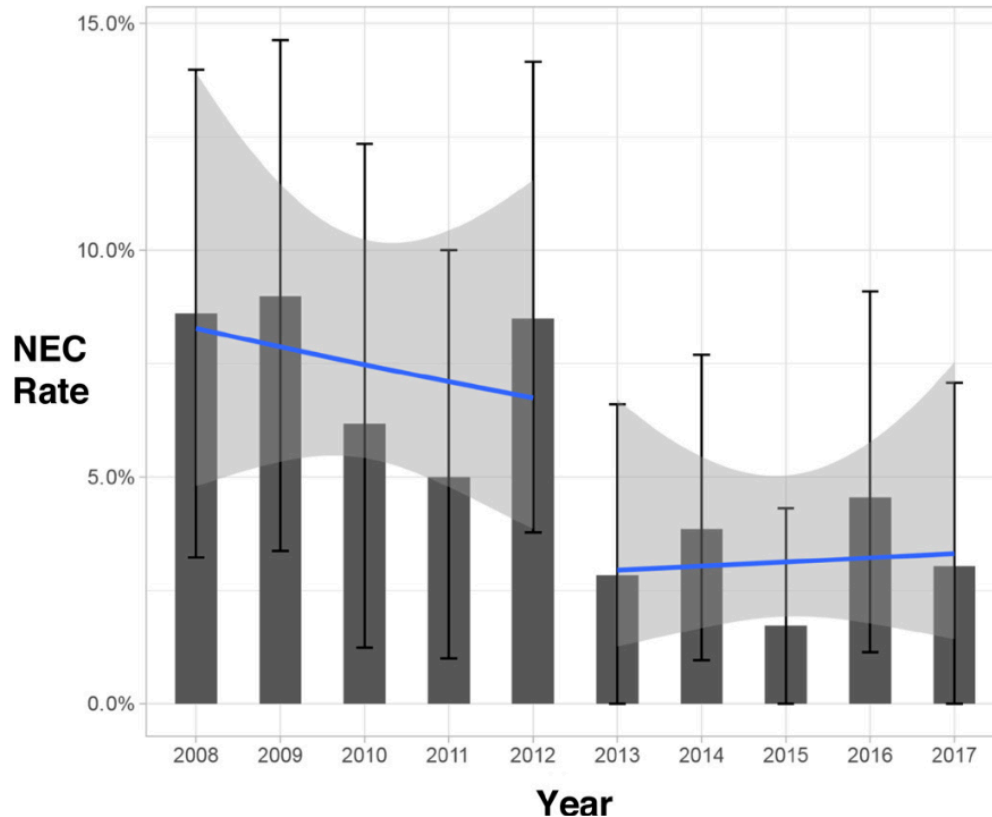


Figure 3 The rate of necrotising enterocolitis (NEC) in each year (solid bars with error bars), and linear trends estimated within each era (lines with error bands). Each estimate is shown with a 95% bootstrapped confidence interval.

Resultados

- Tasas NEC cayeron del 7,5 % al 3,1 % en el período de probióticos de rutina.
- Casos de sepsis tardía descendieron de 22,6% a 11,5% ($p < 0,0001$), y no hubo sepsis por *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*.

Conclusiones

- La administración de probióticos multiespecies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se ha asociado con una disminución significativa del riesgo de NEC y sepsis de inicio tardío.

PREVENCIÓN

Evitar uso de ATB

- **Alexander et al:** E° retrospectivo de casos/control para determinar si la duración de la ATB es un FR independiente para NEC:
 - Entre RN con HCT (-): la exposición > 10 días de ATB condujo a un ↑ casi 3 veces del riesgo NEC.
 - ATB en el microbioma intestinal: diversidad ↓, facilitando el crecimiento MO patógenos → respuestas inflamatorias intestinales.
- **Otro estudio del 2006** sugirió que el uso de cefotaxima en lugar de gentamicina durante los primeros 3 ddv se asoció con un mayor riesgo de mortalidad.

Es prudente no solo restringir ATB empíricos a 48 hrs si los HCT (-) y el RN está clínicamente estable, sino que también utilizar agentes de espectro reducido si es clínicamente factible.

Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis—case-control retrospective study

Ali Ahmed Raba^{1,2} · Anne O’Sullivan² · Jana Semberova^{2,3} · Aisling Martin^{2,4} · Jan Miletin^{2,3,4,5}

Eur J Pediatr

Table 2 Comparison between cases and controls according to antibiotic exposure (primary outcomes)

Variable		Cases (n = 22)	Controls (n = 32)	p value
Gentamicin, days	<i>Mean ± SD</i>	5.6 ± 3.7	3.3 ± 2.7	0.03 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	6 (0–6)	3 (3–8)	
Benzyl penicillin, days	<i>Mean ± SD</i>	3.2 ± 2.3	2.2 ± 2.2	0.15 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	3 (0–8)	2.5 (0–7)	
Amoxicillin, days	<i>Mean ± SD</i>	6.3 ± 1.5	4.5 ± 1.9	0.21
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	6 (5–7)	4 (3–6.5)	
Vancomycin, days	<i>Mean ± SD</i>	1.6 ± 2.6	0.8 ± 1.8	0.23 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	0 (0–0)	0 (0–5)	
Cefotaxime, days	<i>Mean ± SD</i>	1.6 ± 2.5	0.6 ± 1.8	0.09 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	0 (0–7)	0 (0–7)	
Meropenem, days	<i>Mean ± SD</i>	1.1 ± 3.1	0 ± 0	0.03 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	0 (0–4)	0 (0–0)	
Duration of initial empirical antibiotic therapy, days	<i>Mean ± SD</i>	4.5 ± 2.5	2.9 ± 2.4	0.05 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	5 (3–6)	3 (0–5)	
Number of antibiotic courses	<i>Mean ± SD</i>	1.4 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.03 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	1 (1–2)	1 (0.3–1)	
Cumulative days on antibiotics	<i>Mean ± SD</i>	6.6 ± 4.4	3.7 ± 2.9	0.03 ^a
	<i>Median (25th–75th percentile)</i>	5 (3–10)	3 (2–6)	

^aMann–Whiney test was used as non-parametric data distribution

TRATAMIENTO

I. Terapia de apoyo

- **Reposo gastrointestinal:** régimen cero.
- **SOG:** descompresión gástrica para ↓ aire tragado en intestino inflamado.
- **Apoyo hemodinámico:** uso de vasopresores en caso necesario.
- **Optimización estado nutricional:** nutrición por vía parenteral.
- **Transfusiones de GR, plaquetas y PFC:** en contexto de anemia sintomática, trombocitopenia y coagulopatía.
- **VMI:** menudo tienen reserva pulmonar limitada y generalmente requieren ventilación mecánica para soporte respiratorio.

TRATAMIENTO

1.1 Inicio alimentación

Table 1. Summarizes the Proposed Refeeding protocols after NEC in the current literature.


Authors and Journal	Year	Initial Feeding	Advancement	Type of Feeding	Type of Feeding in Absence of Human Milk
Christian V.J. et al. (Nutrition in Clinical Practice) [158]	2018	Continuous feeds: 20 mL/Kg/day	10–20 mL/kg/day	Human milk (Mother or donor)	Preterm/term formula - If patient is intolerant: semi elemental or amino acid-based formula
Shores D.R. et al. (Journal of Perinatology) [189]	2015	Bolus: 20 mL/Kg/day or 15 mL/kg/day in VLBWI	15–20 mL every 12–24 hours	Human milk (Mother or donor)	Elemental Formula
Brotschi B. et al. (Journal of Perinatal Medicine) [149]	2009	Bolus: 10 mL/kg/day	20 mL/Kg/day to 140–150 mL/kg/day	Human Milk (Mother or donor)	Formula milk
Parks P. et al. (Practical Gastroenterology) [160]	2008	/	Continuous feeds: 10–35 mL/kg/day	Human Milk (Mother or donor)	Preterm/term formula - If severe NEC: Semi elemental or amino acid-based formula
Bohnhorst B. et al. (Journal Pediatric) [148]	2003	20 mL/kg/day	20 mL/kg/day to 150 mL/Kg/day	Distilled water followed by Human Milk (Mother or donor)	Distilled water followed by Full-strength formula

TRATAMIENTO

2. *Terapia Médica*

- **Porque usar ATB?:** para prevenir bacteriemia, peritonitis infecciosa o absceso intraabdominal 2° translocación MO por la barrera intestinal comprometida.
- **Que ATB?:** cobertura amplio espectro (anaerobios y gramnegativos entéricos)
 - Ampicilina + aminoglucósido o clindamicina/metronidazol.
 - Piperacilina/tazobactam + aminoglucósido.
 - Vancomicina: indicado si RN colonizado con MRSA, o tasas de MRSA son altas.
- **Duración ATB:** 7 a 14 días para NEC manejada médicamente y mayor NEC quirúrgica.

Empirical Antimicrobial Therapy of Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review

Daniele Donà, MD, PhD, MSc¹ Andrea Gastaldi, MD²  Elisa Barbieri, PhD¹ Luca Bonadies, MD³
 Jalemba Aluvaala, MD^{4,5} Mike English, MD^{4,6}

Objetivo: Revisar evidencia sobre la efectividad y seguridad de diferentes regímenes ATB.

Diseño: Búsquedas sistemáticas MEDLINE, EMBASE, Cochrane hasta el 31 de mayo de 2020.

Resultados → 5 estudios: 2 ECA y 3 estudios observacionales. N° 3161.

- 1 ECA comparó los resultados TTO ev (ampicilina + gentamicina) y oral (gentamicina).
- 3 estudios (1 ECA y 2 observacionales) evaluaron agregar cobertura anaeróbica.
- 1 estudio observacional comparó dos combinaciones ATB ev: ampicilina + gentamicina v/s a cefotaxima y vancomicina.

Table 3 Assessment of certainty in evidence for Ampicillin plus gentamicin versus Ampicillin, gentamicin and anaerobic coverage^{18,25}

Outcome	Quality assessment						Study event rates			Certainty of evidence (GRADE)	
	Number of studies	Design	Limitations in methods	Consistency	Indirectness/generalizability	Precision	No. of participants (studies)	Cases	Controls		Relative effect (CI 95%)
Mortality	2	1 RCT 1 observational study	Serious limitation ^a	No serious inconsistency	From high income setting	Not significant, with wide CI	2,822 (2)	311/1,410	342/1,412	0.91 (0.80–1.04)	Very low
Need for surgery/bowel perforation	2	1 RCT 1 observational study	Serious limitation ^a	No serious inconsistency	From high income setting	Not significant, with wide CI	2,116 (2)	130/1,057	123/1,059	1.16 (0.92–1.46)	Very low
Stricture	2	1 RCT 1 observational study	Serious limitation ^a	No serious inconsistency	From high income setting	Not significant, with wide CI	2,813 (2)	59/1,405	32/1,408	1.85 (1.21–2.82)	Very low

Empirical Antimicrobial Therapy of Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review


Daniele Donà, MD, PhD, MSc¹ Andrea Gastaldi, MD²  Elisa Barbieri, PhD¹ Luca Bonadies, MD³
 Jalemba Aluvaala, MD^{4,5} Mike English, MD^{4,6}

Table 4 Assessment of certainty in evidence for ampicillin plus gentamicin versus ampicillin plus gentamicin and oral gentamicin¹⁴

Outcome	¹⁴ Quality assessment						No. of participants (studies)	Study event rates			Certainty of evidence (GRADE)
	Number of studies	Design	Limitations in methods	Consistency	Indirectness/generalizability	Precision		Cases	Controls	Relative effect (CI 95%)	
Mortality	1	1 RCT	No serious limitations ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	20 (1)	1/10	2/10	0.5 (0.0535–4.6720)	Very low
Need for surgery/ bowel perforation	1	1 RCT	No serious limitations ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	20 (1)	1/10	2/10	0.5 (0.0535–4.6720)	Very low
Stricture	1	1 RCT	No serious limitations ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	20 (1)	0/10	2/10	0.2 (0.0108–3.7051)	Very low

Table 5 Assessment of certainty in evidence for cefotaxime plus vancomycin versus ampicillin and gentamicin¹⁹

Outcome	Quality assessment						No. of participants (studies)	Study event rates			Certainty of evidence (GRADE)
	Number of studies	Design	Limitations in methods	Consistency	Indirectness/generalizability	Precision		Cases	Controls	Relative effect (CI 95%)	
Mortality	1	Observational study	Very Serious limitation ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	90 (1)	0/44	5/46	0.0949 (0.0054–1.6681)	Very low
Need for surgery/ bowel perforation	1	Observational study	Very Serious limitation ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	90 (1)	7/44	14/46	0.5227 (0.2331–1.1723)	Very low
Stricture	1	Observational study	Very Serious limitation ^a	NA Single study	From high income setting	Not significant, with wide CI	50 (1)	6/26	8/24	0.6923 (0.2811–1.7053)	Very low

Conclusión

- Ningún régimen ATB es superior ampicilina + gentamicina para ↓ la mortalidad y prevenir deterioro clínico.
- El uso metronidazol o regímenes de amplio espectro como TTO empírico de 1° línea no está respaldado por la evidencia actual.
- Se necesitan ensayos comparativos bien realizados y de tamaño adecuado para hacer recomendaciones basadas en la evidencia.

TRATAMIENTO

3. Terapia Quirúrgica: laparotomía v/s drenaje quirúrgico

- La laparotomía exploradora es una opción definitiva que permite la evaluación de todo el intestino.
- Ostoma o anastomosis primaria?? : estabilidad hemodinámica y necesidad de una cirugía de revisión.

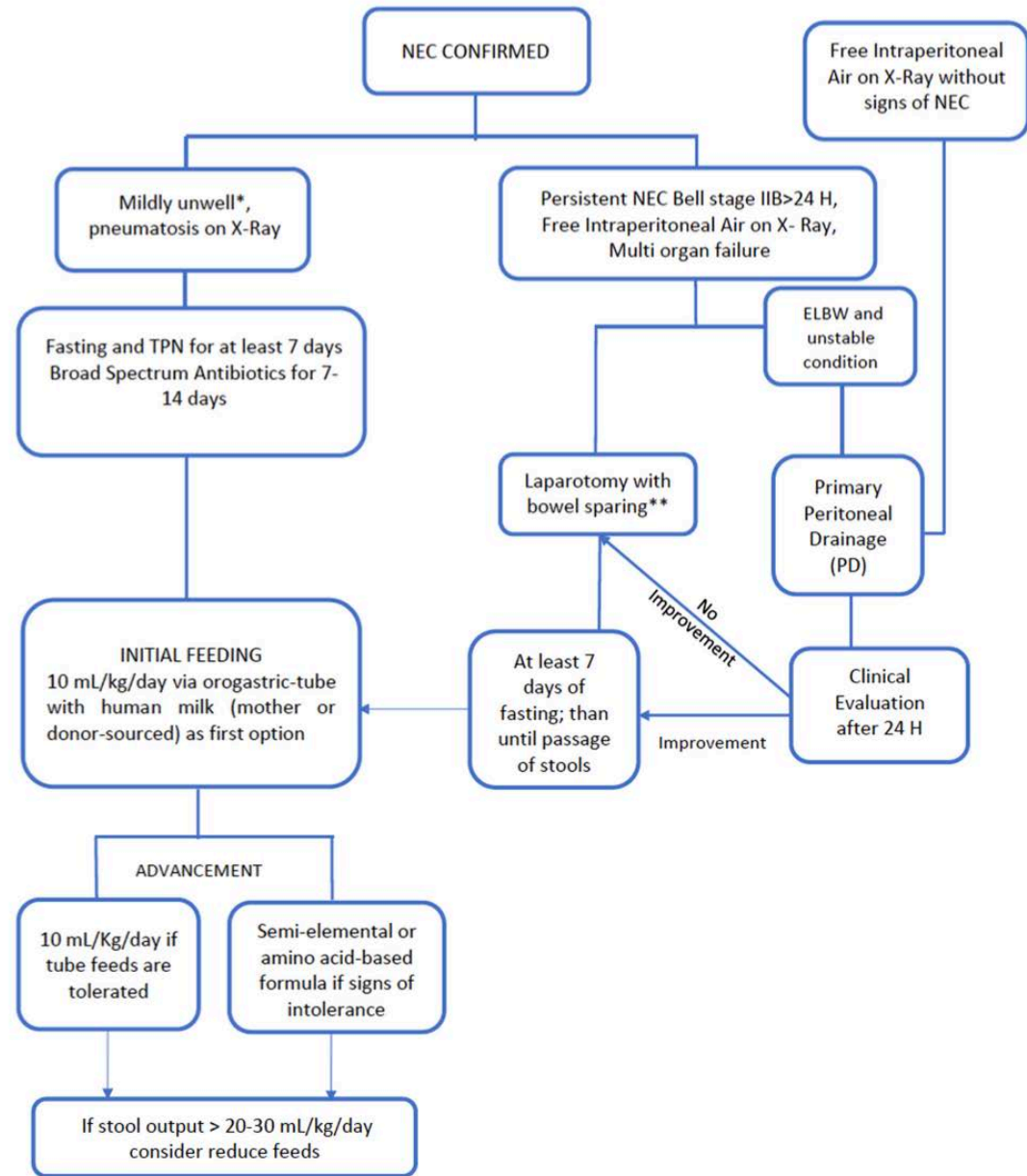
Absolutas

- Neumoperitoneo

Relativas

- Edema o decoloración pared abdominal.
- Gas vena portal.
- Neumatosis.
- Asas intestinales fijas en Rx.
- Inestabilidad hemodinámica persistente o Shock.
- Empeoramiento acidosis o trombocitopenia.
- Trombocitopenia refractaria.

TRATAMIENTO RESUMEN



COMPLICACIONES

Aproximadamente el 50% de las NEC desarrollan complicaciones posoperatorias tempranas.

- Complicaciones precoces:
 - Peritonitis infecciosa.
 - Absceso intraabdominal.
- Complicaciones postoperatorias:
 - Infección o dehiscencia herida operatoria.
 - Síndrome compartimental.
 - Complicaciones secundarias a los estomas.
- Complicaciones tardías:
 - Sd. Intestino corto.
 - Complicaciones en neurodesarrollo.
 - Estenosis intestinal.

PRÁCTICAS BASADAS EN EVIDENCIA EN NEC

Box 1

Quality improvement practices

Best practices

Standardizing enteral feeding guidelines

Exclusive feedings of OMM

DM used as an alternative to formula if OMM is unavailable until an infant is past the peak time for NEC

Minimizing duration of empiric antibiotics after birth, if initiated

Avoiding antacid use in preterm infants

Implementing delayed cord clamping after birth for all infants

Practices awaiting further supportive data

Avoiding severe anemia

Feeding guidelines during PRBC transfusions

NG tube management

Probiotics

CONCLUSIONES

- NEC es una enfermedad inflamatoria intestinal que **afecta principalmente a los RNPT**.
- La evidencia reciente indica que la **inmunidad intestinal inmadura y la disbiosis intestinal** juegan un papel clave en la patogenia de NEC.
- La **presentación clínica** de NEC puede representar un espectro de enfermedades con diversos mecanismos causales.
- El manejo incluye **medidas de apoyo e intervención quirúrgica** cuando el manejo médico no es exitoso.
- Los enfoques sinérgicos para optimizar el microbioma intestinal con alimentación con **LM, el cumplimiento de las pautas de alimentación, los probióticos, evitar la terapia de bloqueo del ácido gástrico y la limitación de administración ATB**, contribuyen a los esfuerzos preventivos en el desarrollo de NEC.
- El tratamiento incluye: **reposo intestinal + terapia antimicrobiana óptima**.

BIBLIOGRAFÍA

- Donà et al. *Am J Perinatol* 2023;40:646–656.
- Kallis et al. *BMC Pediatrics* (2023) 23:134
- Duchon et al. *Clin Perinatol* 48 (2021) 229–250
- Moschino L., Duci M., et al. *Nutrients* 2021, 13, 340
- MohanKumar K., et al. *Nat Commun.* 2019 Aug 2;10(1):3494.
- Patel A.L., et al. *Clin Perinatol.* 2017 Sep;44(3):683-700.
- Rich BS, Dolgin SE. *Pediatr Rev.* 2017 Dec;38(12):552-559.
- Rausch LA., et al. *Clin Perinatol* 49 (2022) 955–964
- Shelby et al. *Clin Perinatol.* 2019 Mar;46(1):51-64.
- Pak Cheung Ng. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;23(6):380-386.
- Barbian ME, Patel RM. *Semin Perinatol.* 2023 Feb;47(1):151689
- M Cetinkaya et al. *Journal of Perinatology* (2017) 00, 1–6
- Ahmed Raba A., et al. *Eur J Pediatr.* 2019 Jun;178(6):923-928.
- Robertson C, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:F380–F386.
- Raba AA, Coleman J, et al. *Acta Paediatr.* 2021 Nov;110(11):3006-3008.
- May LA, Epelman M, Daneman A. *Pediatr Radiol.* 2022 Nov 29.
- Hu Y, Hua Z, Liu K, Wei H. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022 May;32(5):646-651.