

Probióticos y Enterocolitis Necrotizante

*Neonatología Hospital de
Puerto Montt*

Interno Pablo Cosque



**ESCUELA DE
MEDICINA**
UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN

PROBIÓTICOS

Medidas
preventivas

NEC

Enterocolitis Necrotizante

INTRODUCCIÓN

- Síndrome gastrointestinal caracterizado por un proceso inflamatorio intestinal transmural seguido de necrosis coagulativa.
- Es una enfermedad grave del recién nacido, de etiología multifactorial, caracterizada por edema, ulceración y necrosis de la mucosa intestinal.
- Puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, desde el duodeno hasta el ano y puede ocasionar perforaciones de la pared seguidas de peritonitis
- Afecta de preferencia al íleon y el colon.

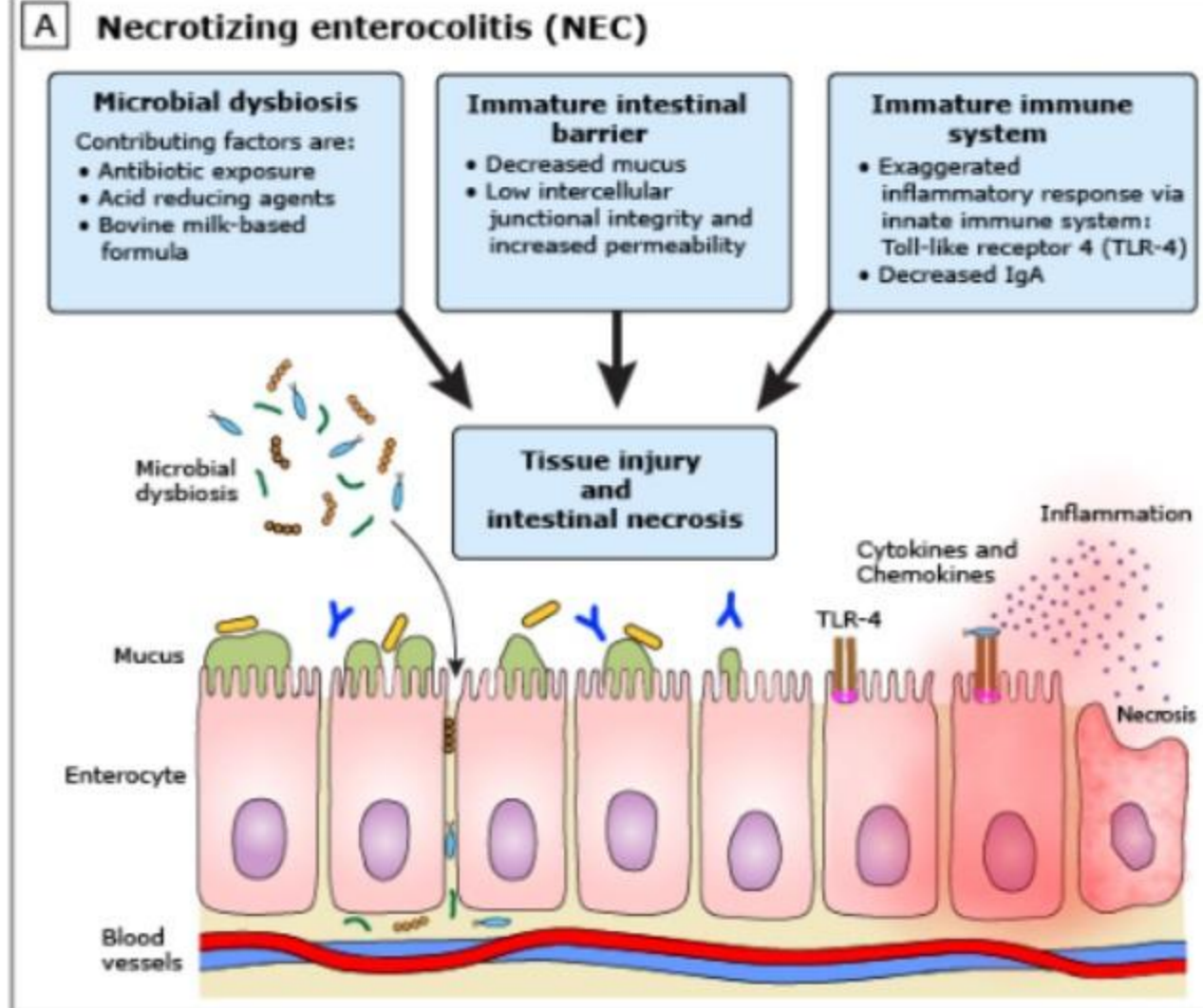
FACTORES DE RIESGO

PATOGENESIS

DATOS

PATOGENESIS

Pathophysiology of necrotizing enterocolitis

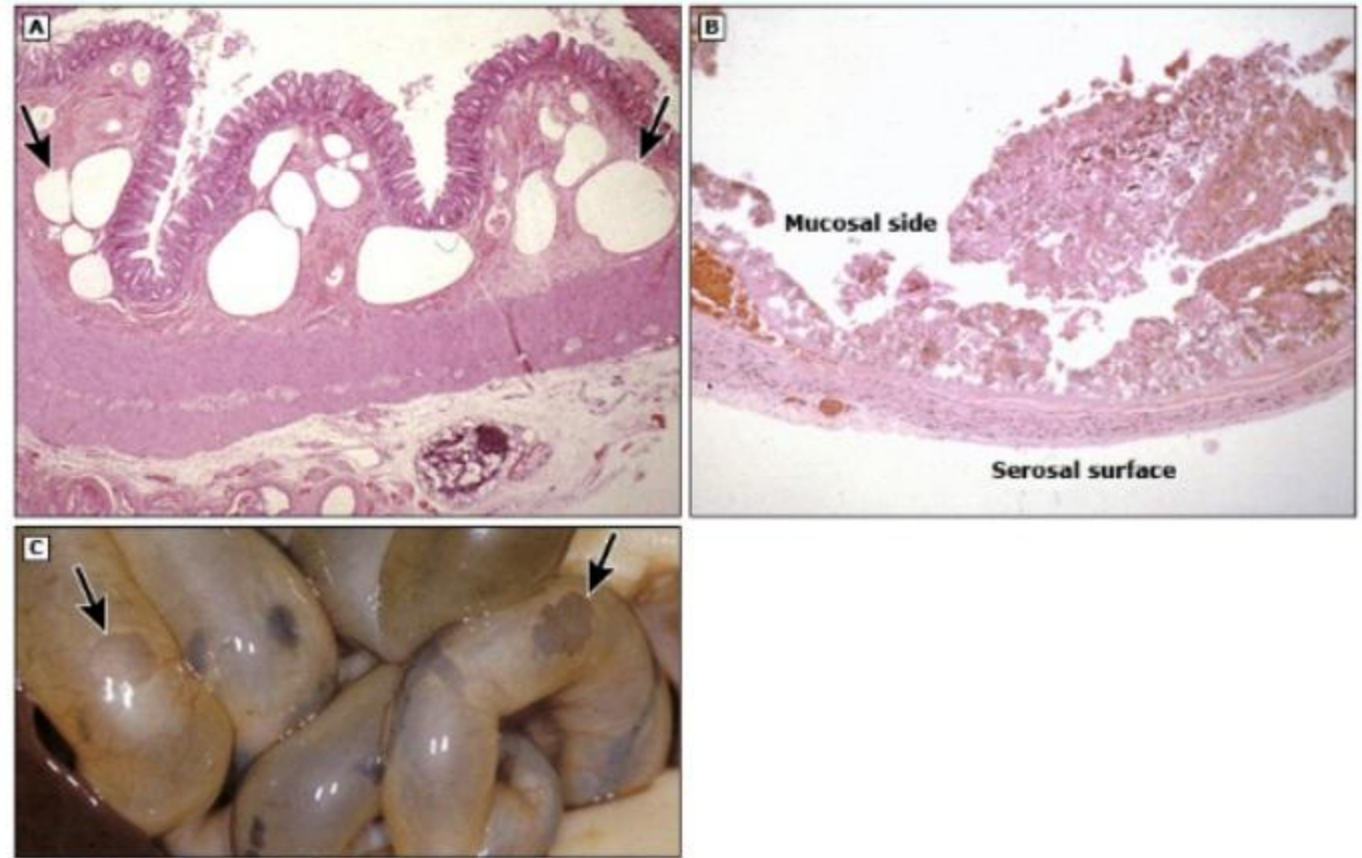


Clasificación

ECN

- Se asocia con translocación al espesor de la pared intestinal de bacterias formadoras de gas, el que puede llegar por los vasos portales al hígado.
- Asociada frecuentemente con episodios de sepsis.
- Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal.
- Relación con parto prematuro
- Mortalidad de la ECN es inversamente proporcional al peso de nacimiento y va de 15% a 30%.
- Los niños más pequeños y quienes requieren cirugía tienen las tasas de mortalidad más altas

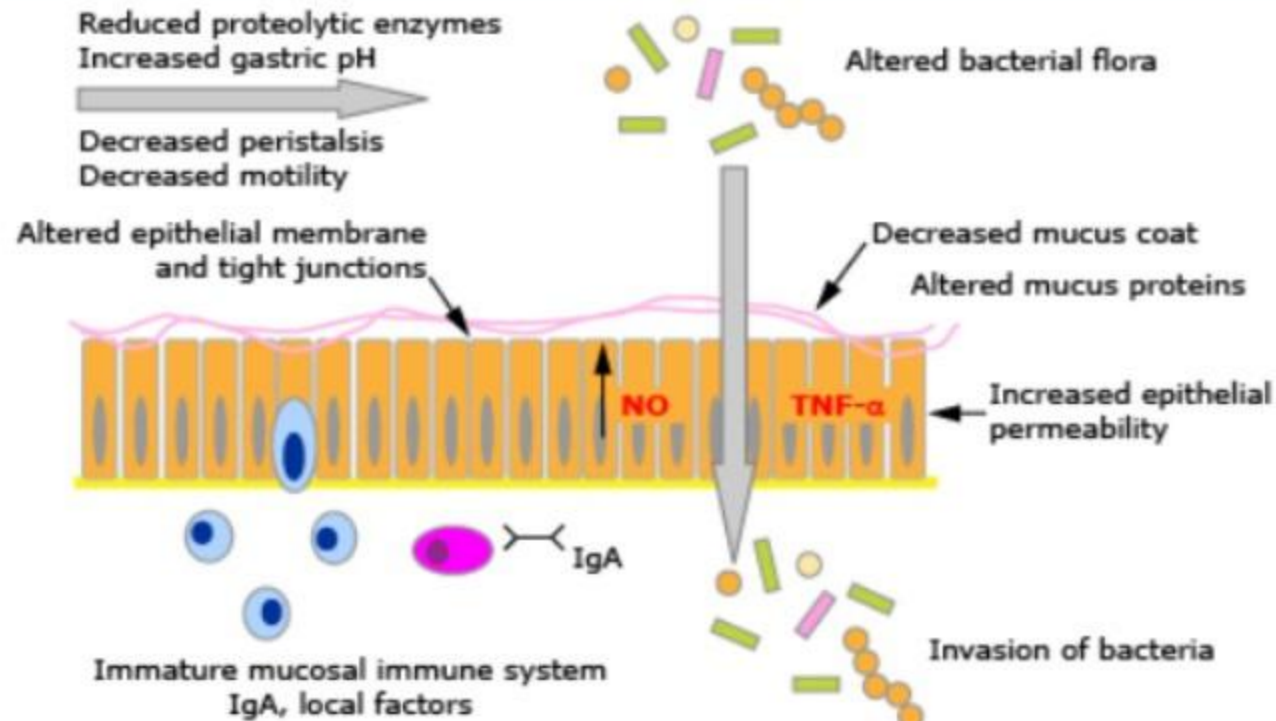
Pathologic findings in necrotizing enterocolitis in newborns



(A) Histologic section of small bowel (original magnification $\times 100$; hematoxylin-eosin stain). Intramural gas is seen as rounded bubbles in the submucosa (arrows). There is hyperemia of the serosa.
(B) Histologic section of small bowel (original magnification, $\times 100$; hematoxylin-eosin stain). The bowel is affected much more severely than in panel A. There is necrosis of the mucosa, submucosa, and muscularis with intraluminal necrotic debris on the mucosal side of the bowel wall. Only the serosa appears intact.
(C) Postmortem photograph of bowel involved with severe NEC. The arrows indicate areas of the bowel wall where there has been so much necrosis and sloughing of the mucosa, submucosa, and muscularis that only the serosa is intact. One can see through these areas of the serosa into the lumen of the bowel.

Factores de Riesgo

Necrotizing enterocolitis: Susceptibility of premature infants



Factores de Riesgo en prematuro

1 Motilidad Intestinal y digestión

2 Regulación de la circulación intestinal

3 Función barrera intestinal

4 Colonización bacteriana anormal

Morbilidad del recién nacido de 32 semanas o menos. 2017



Respecto a la morbilidad del prematuro extremo se muestran las cifras de los recién nacidos que no presentan las patologías señaladas.

En algunas patologías existe falta de información como en la retinopatía del prematuro y la sepsis tardía por lo que no podemos cuantificar exactamente cuantos presentaron la enfermedad.

Recién nacido libre de enfermedad

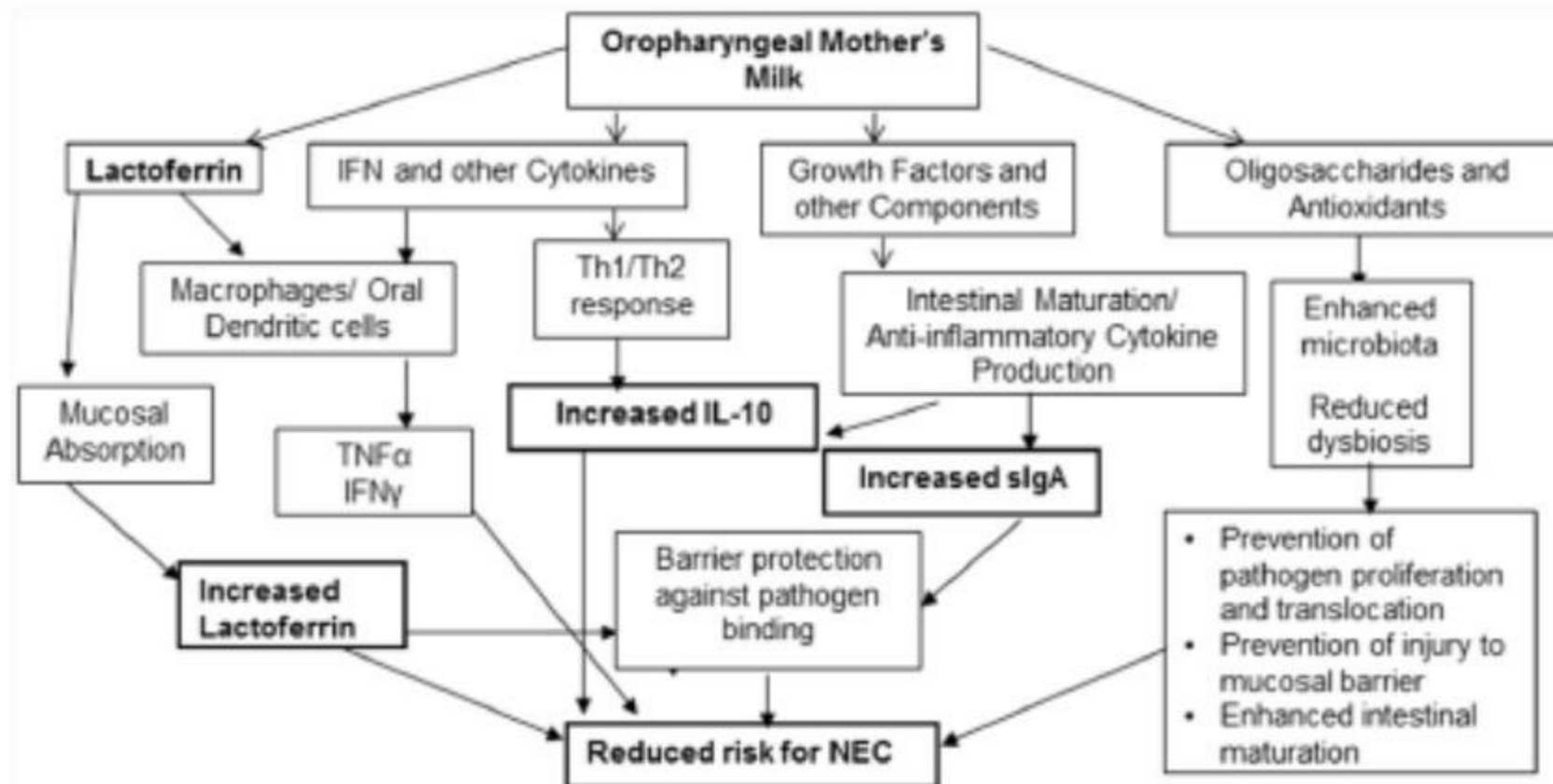
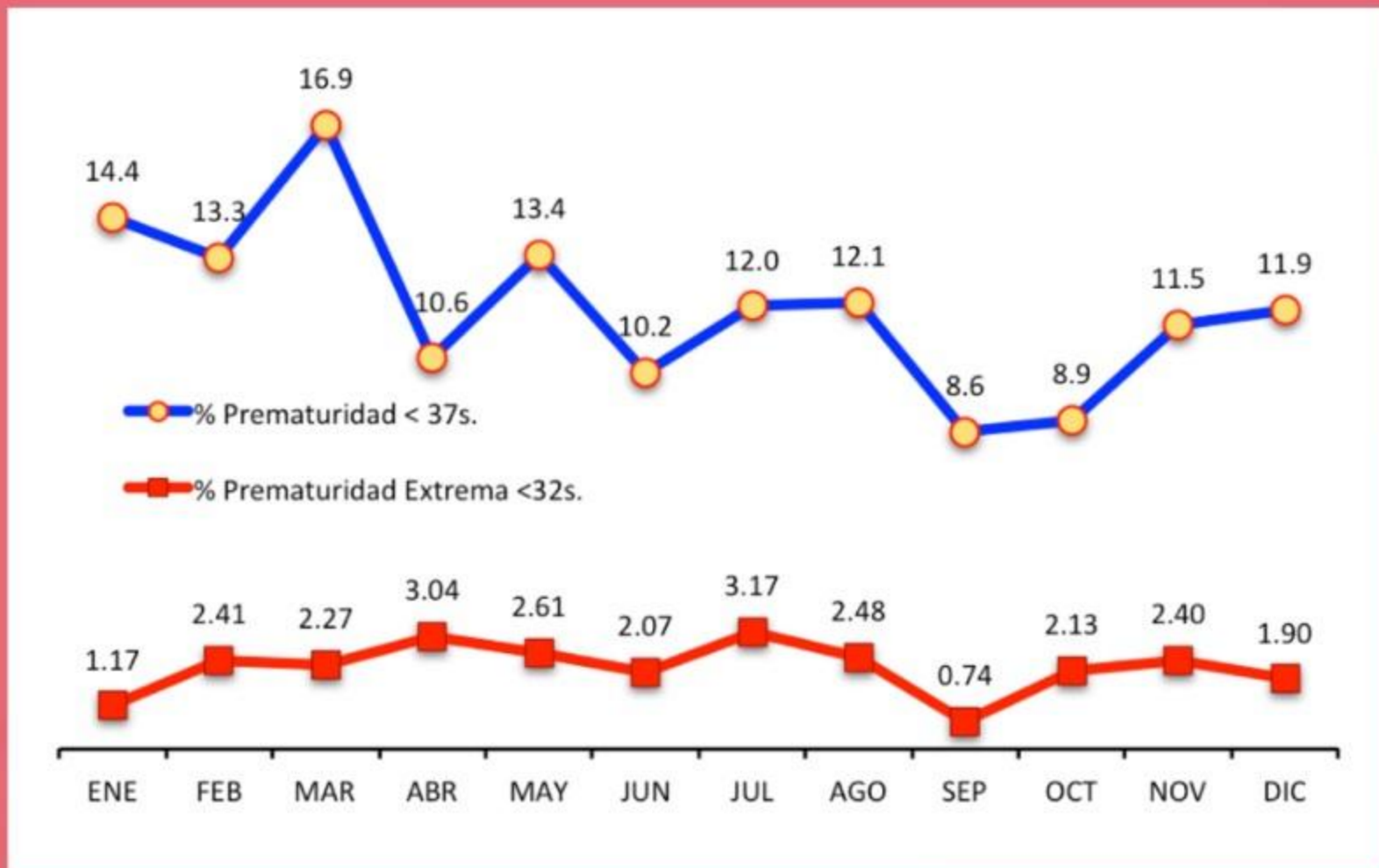


Fig. 1. Mechanisms of protection against necrotizing enterocolitis (NEC) with oropharyngeal mother's milk. IFN γ , interferon- γ ; sIgA, secretory immunoglobulin A; Th1/Th2, T-helper 1/T-helper 2; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

Incidencia

Parto prematuro HPM - 2017



- 3600 partos/año
- Promedio de prematuridad <37 semanas aproximadamente 10-14%
- Prematuridad extrema cercano al 2%

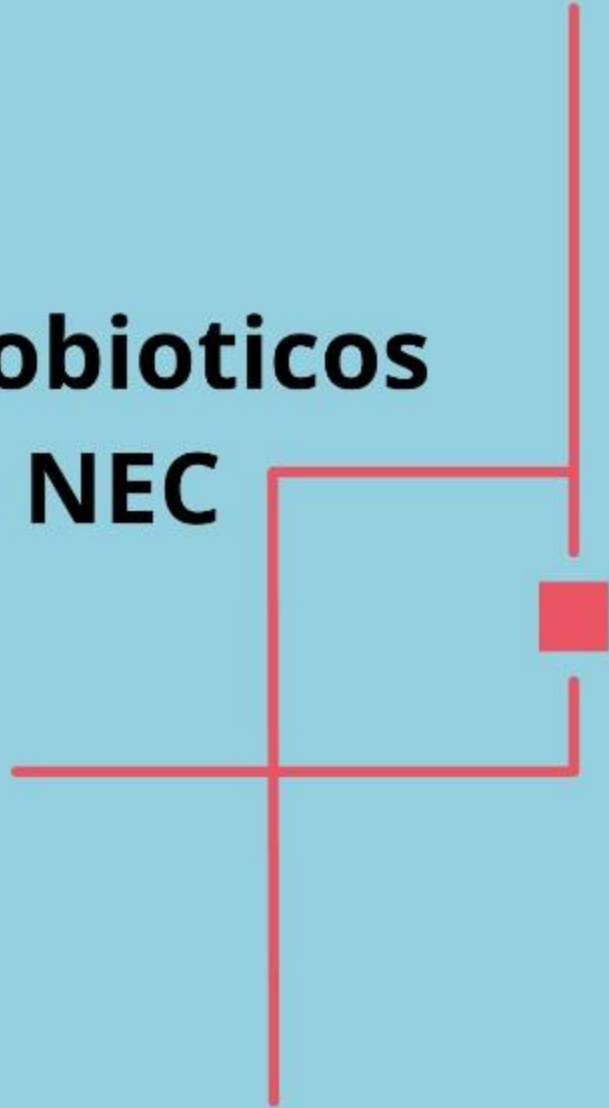


Criterios modificados de estadificación de Bell para enterocolitis necrotizante (ECN) en neonatos

Escenario	Clasificación de NEC	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiográficos
IA	Sospechado	Inestabilidad a la temperatura, apnea, bradicardia, letargo.	Retención gástrica, distensión abdominal, emesis, heces hemo-positivas	Dilatación intestinal normal o leve, íleo leve
IB	Sospechado	Lo mismo que arriba	Heces muy sangrientas	Lo mismo que arriba
IIA	Definitivo, ligeramente enfermo	Lo mismo que arriba	Igual que el anterior, además de ausencia de ruidos intestinales con o sin sensibilidad abdominal	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal.
IIB	Definitivo, moderadamente enfermo	Igual que el anterior, además de acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Igual que el anterior, más ausencia de ruidos intestinales, sensibilidad definida, con o sin celulitis abdominal o masa en el cuadrante inferior derecho	Igual que IIA, más ascitis.
IIIA	Intestino avanzado, gravemente enfermo, intacto.	Igual que IIB, además de hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis metabólica y respiratoria combinada, CID y neutropenia.	Igual que el anterior, más signos de peritonitis, sensibilidad marcada y distensión abdominal.	Igual que IIA, más ascitis.
IIIB	Intestino avanzado, gravemente enfermo, perforado.	Igual que IIIA	Igual que IIIA	Igual que el anterior, además de neumoperitoneo.



Probioticos en NEC



¿El uso de probióticos es eficaz y seguro?

Los probióticos, administrados de **forma profiláctica** pueden **prevenir el desarrollo de ECN** mediante la **colonización** del intestino con organismos beneficiosos que evitarían la colonización por gérmenes patógenos, mejorando la **maduración y función barrera de la mucosa intestinal** y mediante la **modulación del sistema inmune**

Necrotizing Enterocolitis

Editor
MICHAEL S. CAPLAN

CLINICS IN PERINATOLOGY

www.perinatology.theclinics.com

Consulting Editor
LUCKY JAIN

March 2019 • Volume 46 • Number 1

ARTICLE IN PRESS

Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology
How Microbiome Data Alter Our Understanding

Christina S. Kim, MD*, Erika C. Claud, MD

Journal of Perinatology
<https://doi.org/10.1038/s41372-019-0315-z>

ARTICLE

Probiotics for preterm infants: A National Retrospective Cohort Study

Balpreet Singh¹ · Prakesh S. Shah^{2,3} · Jehier Affifi¹ · C. David Simpson¹ · Souvik Mitra¹ · Kimberly Dow⁴ · Walid El Naggar¹ · on behalf of the Canadian Neonatal Network Investigators

Received: 12 June 2018 / Revised: 13 December 2018 / Accepted: 23 December 2018
© Springer Nature America, Inc. 2019

Conclusion

Routine PP use was associated with a reduction in NEC and mortality in very preterm infants. Future studies should compare the efficacy of different probiotic strains as well as the safety and long-term outcomes related to PP use.

NEC.¹¹ A metaanalysis of 20 randomized, controlled trials demonstrated that probiotics decrease both severe NEC and all-cause mortality.³⁵ Although the 2 most commonly used probiotic agents are *Bifidobacteria* and *Lactobacillus*, the optimal type of probiotic supplement has not yet been determined,³⁶ and concerns for the risk of infection and sepsis continue. The complicated nature of the use of probiotics

Probióticos

"Los probióticos han sido definidos por OMS como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped"



?

Recomendaciones Literatura

Medidas preventivas

Prácticas actuales

1

Alimentación con leche materna

2

Alimentación conservadora

3

Alimentación trófica

Investigaciones en proceso

4

Suplementación de arginina, IgA, F.Crecimiento Endotelial

5

Eritropeytina, esteroides antenatales

Probioticos



Nuevos



- El tracto gastrointestinal de un RN a término sano alimentado al pecho, **no se coloniza por Bifidobacterium y Lactobacillus** hasta aproximadamente el **décimo día de vida**. En los RN alimentados con fórmula esta colonización es menos diversa y con aproximadamente el **50 % de los Bifidobacterium**.
- En **prematuros, dicha colonización se retrasa** y además puede ser dominada por bacterias patógenas tales como especies de enterobacteriae y especies de Clostridium.
- Dado la importancia de un establecimiento temprano de la colonización por flora comensal del tracto gastrointestinal de neonatos pretérmino, parece lógico que la suplementación deba iniciarse tan pronto como sea posible antes que los agentes patógenos tengan oportunidad de iniciar dicha colonización. En base a esto, la mayoría de los investigadores la **inician una vez los RN son aptos para iniciar la alimentación enteral**

¿Administración de una sola cepa frente a múltiples?

- No todas las especies de probióticos han demostrado ser eficaces, ya que no todos actúan de la misma forma.
- Los **efectos beneficiosos** de un probiótico pueden ser altamente **específicos** para esa cepa y puede incluso no ser generalizable a otras cepas de la misma especie.
- Aunque muchos de los estudios realizados se han llevado a cabo utilizando con una sola cepa, muchos de los investigadores **apoyan el uso de múltiples cepas** con el fin de crear un entorno lo más similar posible a la de un niño sano.
- La valoración de la bibliografía muestra mejores resultados cuando se administraron dos o más especies de probióticos que con una sola cepa.
- No obstante no se han encontrado ECA que comparen entre sí la administración de una frente a varias, sino que son sólo serie de casos extraídos de ensayos que los comparan frente a placebo.

EVIDENCE-BASED CHILD HEALTH: A COCHRANE REVIEW JOURNAL
Evid-Based Child Health 9:3: 584-671 (2014)
Published online in Wiley Online Library (onlinelibrary.wiley.com). DOI: 10.1002/ebch.11976

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review)

AlFaleh K, Anabrees J



Mortality - species of probiotics (Outcome 4.3)

The administration of a mixture of probiotics (nine trials) significantly reduced the incidence of mortality (RR 0.62, 95% CI 0.47 to 0.81). The administration of *Lactobacillus* species alone (four trials), *bifidobacterium* species alone (two trials), or *Saccharomyces boulardii* alone (one trial) did not reduce mortality (RR 0.72, 95% CI 0.47 to 1.10; RR 0.71, 95% CI 0.14 to 3.6; RR 1.01, 95% CI 0.30 to 3.4 respectively).

Guthmann F, Kluthe C, Bühner C. Probiotics for Prevention of Necrotising Enterocolitis: An Updated Meta-analysis. KlinPadiatr 2010; 222: 284-90.

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review) Lt AlFaleh K, Anabrees J Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijss



Review

Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis

Xiu-Li Zhu^{a,1}, Xiao-Gang Tang^{b,1}, Fan Qu^a, Yu Zheng^a, Wen-Hao Zhang^a, Yu-Qiao Diao^{a,*}

^a Department of Pediatric, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China

^b Department of Gastroenterology, Tiantai People's Hospital, Zhejiang Provincial, 317200, China



5. Conclusion

This systematic review has shown that bifidobacteria may have a role in preventing NEC in preterm infants. Our meta-analysis has found that supplement of bifidobacteria could reduce the incidence of NEC Stage \geq II (according to the Bell staging criteria) and death. And, what deserved to be mentioned is that the supplement of bifidobacteria does not increase the incidence of sepsis of preterm infants. On the basis of our analysis, bifidobacterium may have a beneficial effect and be safe in preventing NEC in preterm infants.

Algunos efectos de los probióticos



Colonización competitiva

Mejora en la maduración y función en la barrera de la mucosa intestinal

Modulación del sistema inmune



Aumento en niveles de IgA secretora.

Mayor secreción bacteriocinas/secretinas

Reduce pH luminal

¿Los probióticos deberían administrarse sólo a la fórmula o a cualquier tipo tipo de leche?

El efecto beneficioso global se ha demostrado tanto niños alimentados exclusivamente con LM RR 0,31 (0,14-0,67) como con lactancia mixta RR 0,38 (0,22-0,66) y exclusivamente con fórmula (23/146 vs10/157).

¿Hasta cuando se recomienda la administración?

En relación a los resultado publicados y dado la relación inversa que existe entre la edad gestacional y la posibilidad de desarrollar ECN y, la mortalidad por cualquier causa, parece aconsejable mantener la suplementación probiótica **hasta las 34-36 semanas de edad corregida**, momento en el que estos **resultados desfavorables disminuyen su riesgo de aparición.**

Recomendación

Administrarlos diariamente hasta las 35 semanas de edad corregida o el alta.

Gracias

¿Se deben utilizar en todos los pacientes?

Resumen de la evidencia:

La mayoría de los estudios sobre el uso de probióticos han sido realizados en pacientes en **situación apta para iniciar la alimentación enteral**. Se han descrito infecciones por especies de probióticos en pacientes graves, hemodinámicamente inestables o con cirugía del tracto intestinal o cardiopatías que comprometía el flujo mesentérico.

Recomendaciones

No se recomienda la administración en pacientes críticos ni en caso de pacientes con alteración de la integridad de la mucosa intestinal.

Aspectos por definir

- Dosificación
- Número y tipo de especies a administrar
- Tiempo de administración
- Estudios comparativos
- Efectos a largo plazo