

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Regina Valverde
Neonatología
Htal Materno Infantil de San Isidro
Sanatorio Trinidad San Isidro
2016



Definición

- Necrosis inflamatoria intestinal.
- Emergencia GI más frecuente en RN
- Afecta principalmente a los RN prematuros (5-7%)
- < 1500 g NEOCOSUR: 11% (10-12) Arch Arg Pediatr 2014
- Edad de inicio inversamente relacionada a EG
- Importante causa de morbi-mortalidad



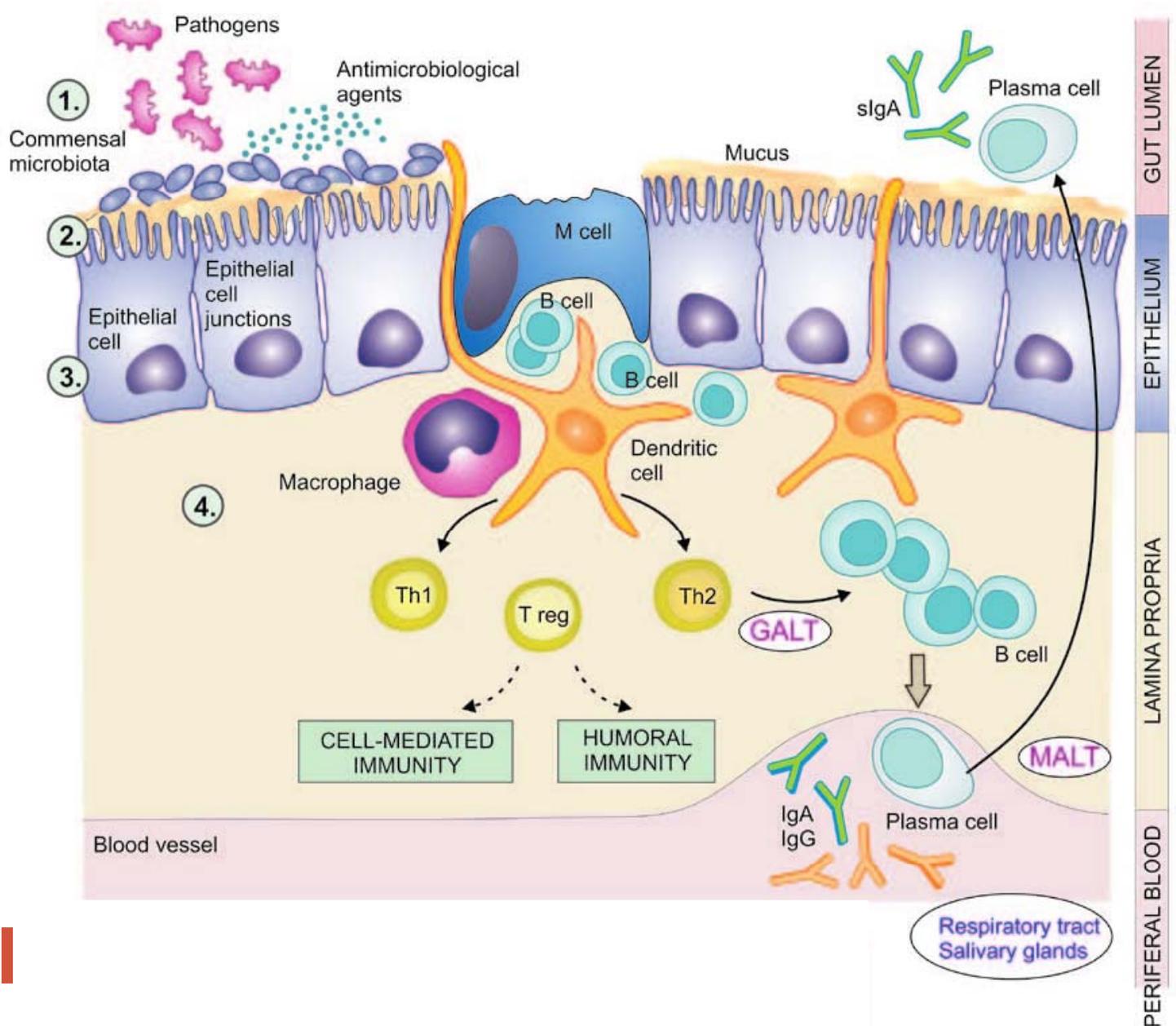
Flora Comensal

Moco

Epitelio

Sistema inmune

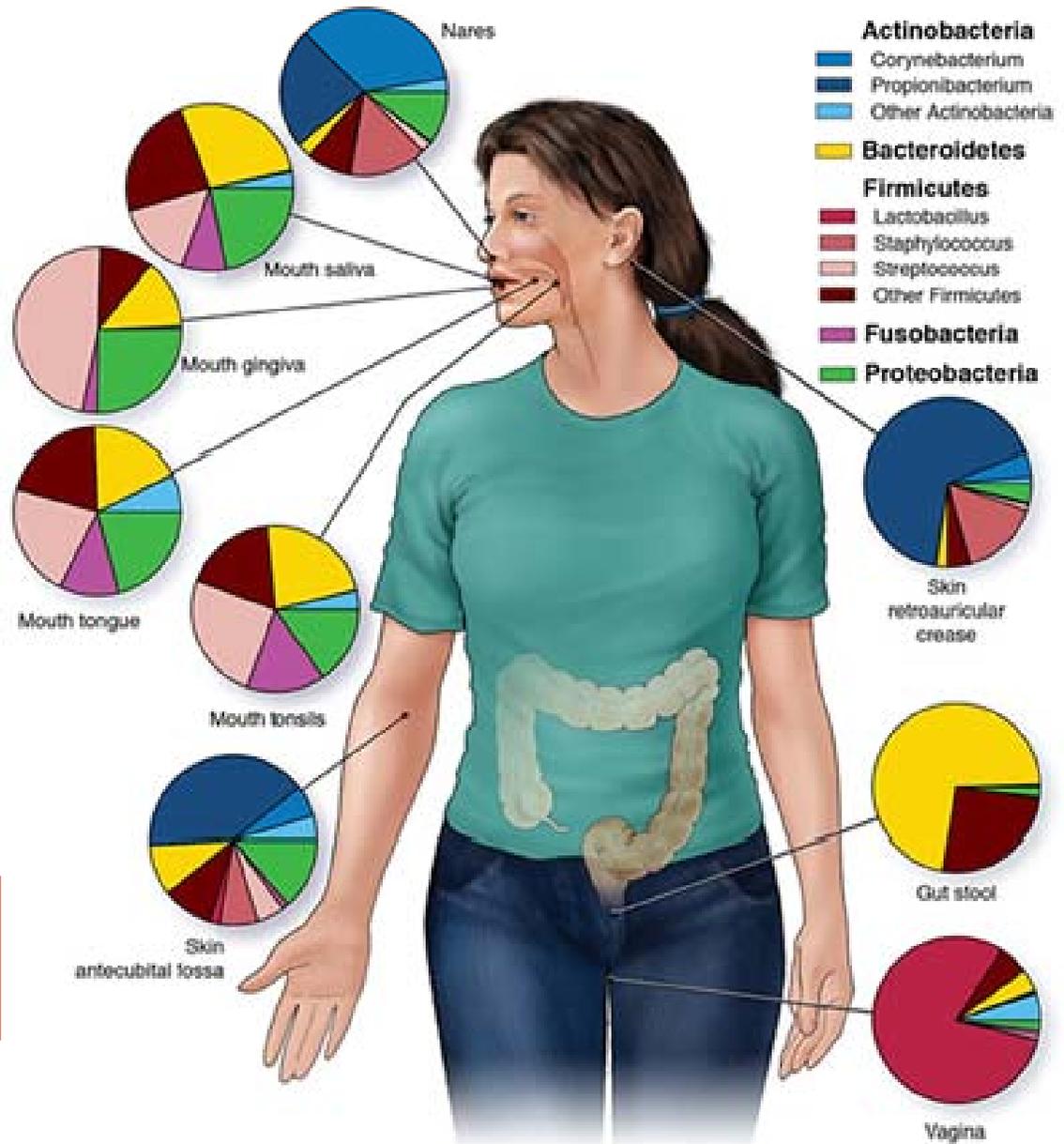
Función de la barrera intestinal



Proyecto Microbioma Humano

Tecnología
Genómica y
Metagenómica

Trillones de bacterias
Mas de 500 especies



Microbioma Materno-Fetal

Estudios recientes del microbioma han cambiado la creencia de que la unidad Materno-Fetal es estéril:

- Análisis de aspirados traqueales en intubación al nacer reveló microorganismos.

Lohmann. *Pediatr Res* 2014

- Análisis del 1er meconio reveló microorganismos.

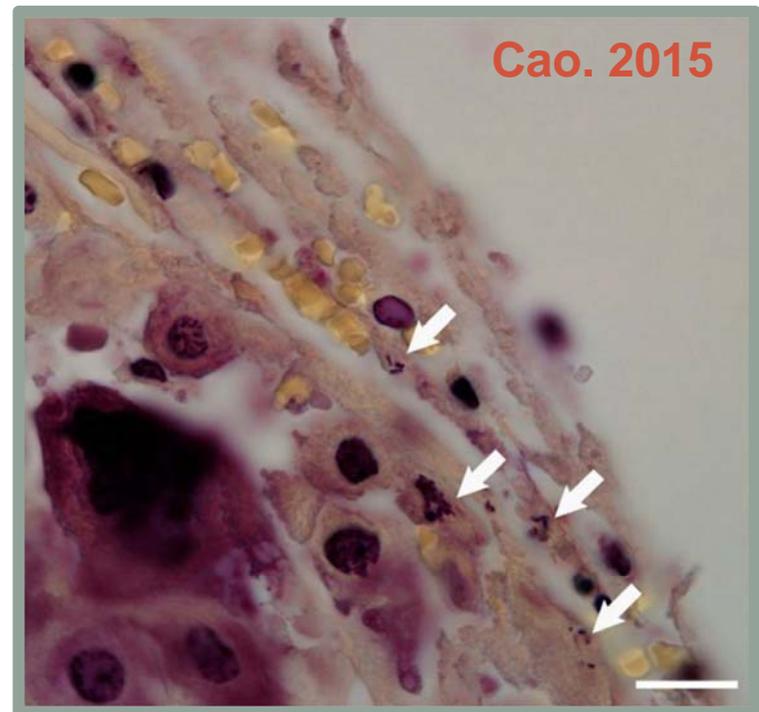
Jimenez. *Res Microbiol* 2008

Ardissone. *Plos one* 2014

- La placenta no es estéril.

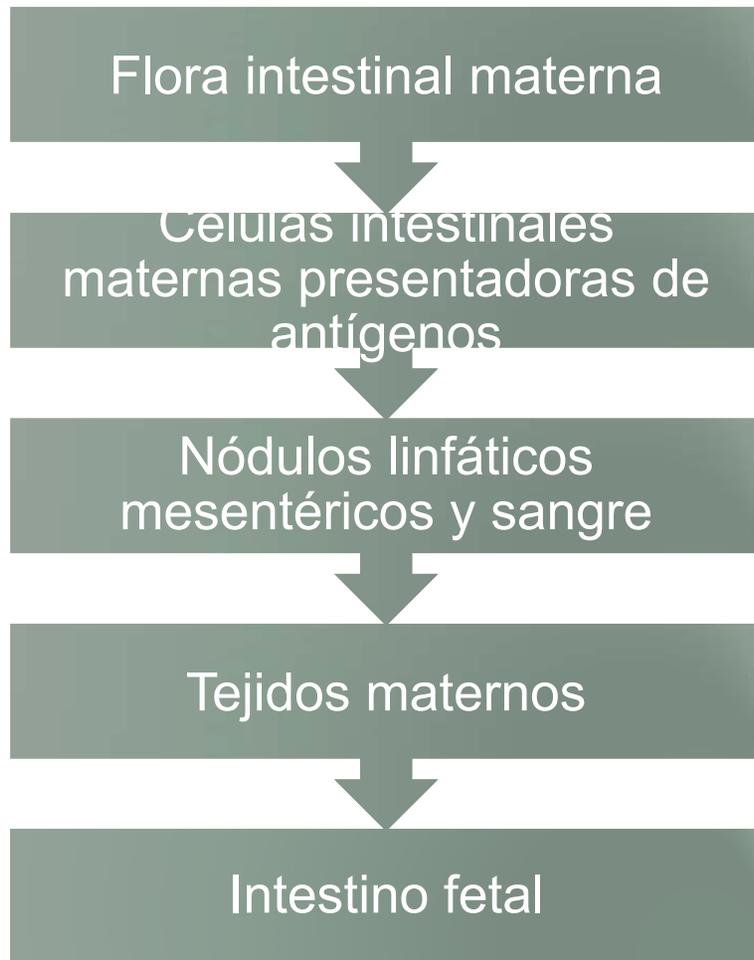
Aagaard. *Sci Transl Med.* 2014

Cao. *Neoreviews* 2015

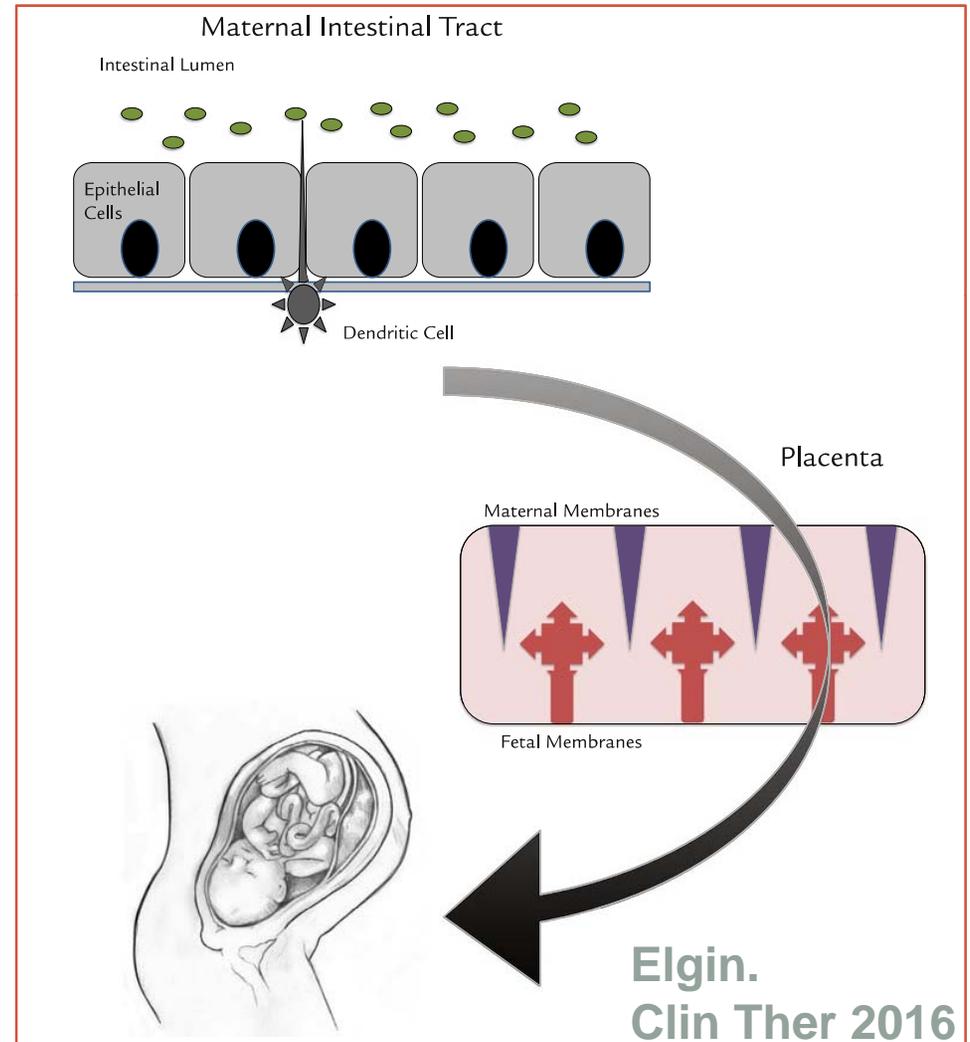


Bacterias intracelulares en cara basal de placenta humana 27 sem

Transferencia flora materna al intestino fetal



Makino 2011





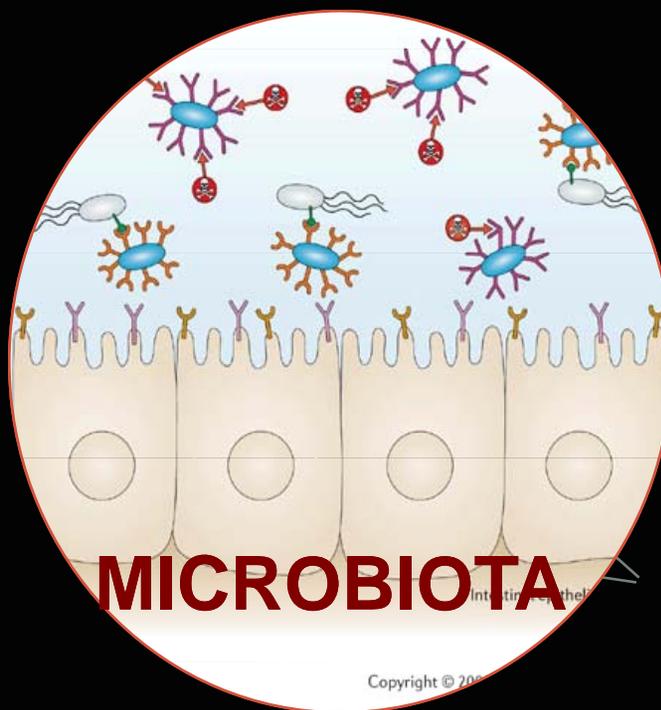
Placenta



Modo parto
Vaginal/Ces.



Dieta
LH/Formula



MICROBIOTA



EG
RNT/Pret



Exposición
a ATB



Ubicación
RN sano/UTI



Medicación
Supresión Acida

Las prácticas modernas del nacimiento están cambiando el curso de la salud

CESAREA:

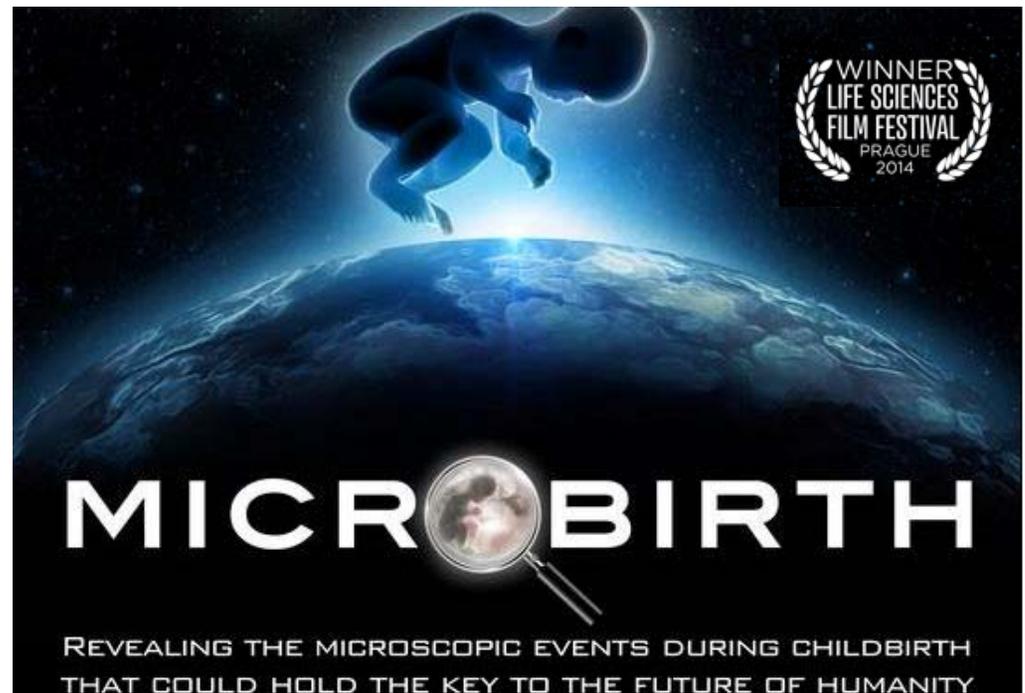
- ↑ 20% asma
- ↑ 20% diabetes I
- ↑ 20% obesidad
- ↑ enf. GI (Crohn, celíaca)

Estas condiciones están ligadas al sistema inmune.

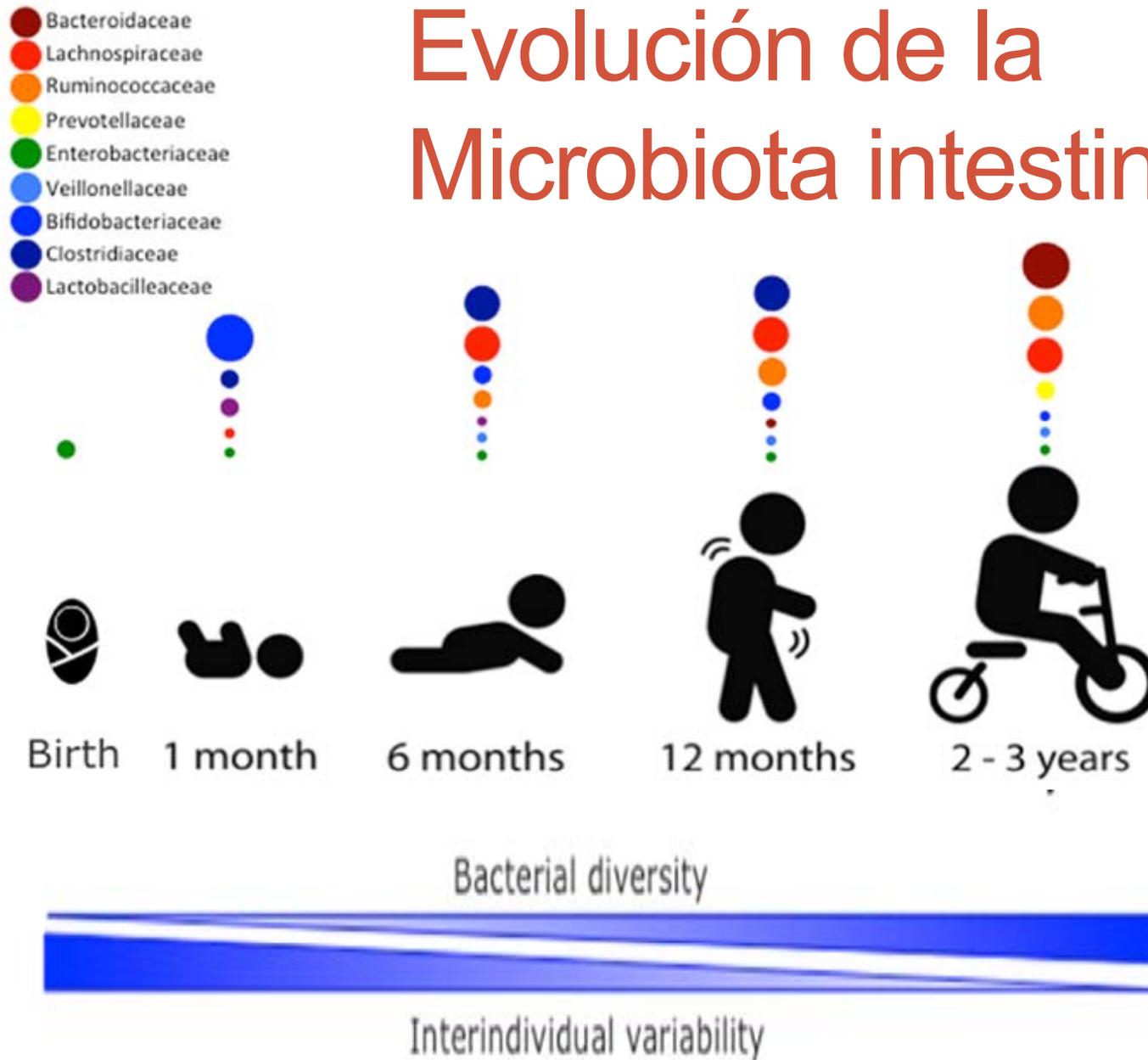
<http://microbirth.com/>

<http://biomeonboardawareness.com/microbirth-every-parent-needs-to-view/>

Un 'baño' de bacterias vaginales enriquece el microbioma de bebés nacidos por cesárea. Dominguez Bello. Nature Med 2016



Evolución de la Microbiota intestinal



Bacterias Comensales

- Aparecen en primer término (la microbiota se adquiere en forma ordenada: 1ro. *Bacillus* y luego Gram – y *Clostridium*).
- Funciones metabólicas, trófica e inmunitarias
Influencia desarrollo sistema inmune intestinal
Mecanismos de tolerancia intestinal
Limita crecimiento de patógenos
Disminuye inflamación
- Prebióticos de LH promueven su crecimiento.
- Producen AG cadena media (butirato) que favorecen el crecimiento y diferenciación del enterocito.

Microbioma del Prematuro

Inflamación membranas
ovulares.

Cesárea

↓ Peristaltismo

Sistema inmune inmaduro

Exposición a ATB, sondas,
inh. secr gástrica, UCIN.

Ayuno

Uso de Fórmulas



↑ *E Coli, Estafilo, Klebs.*

↑ Anaerobio facultativos
(*Enterobacter, Lactobacillus,*
Enterococo, Weissella)

↓ Anaerobios obligados
(Bifidobacterias y Bacteroides)

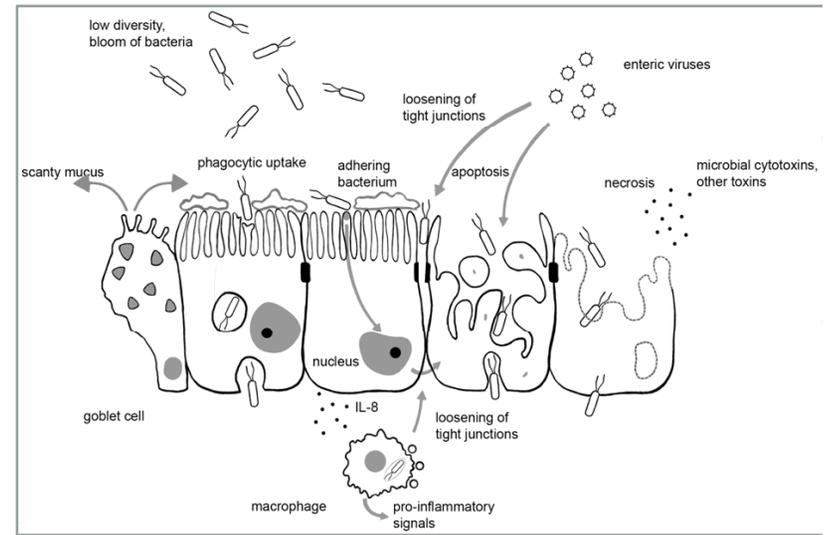
↓ de la diversidad

Disbiosis y ECN

Disrupción de la flora intestinal normal

La disbiosis precede a la ECN:

- Estudios con Cultivo de MF y Análisis molecular.
- Menor diversidad bacteriana previo a inicio ECN.
- Microbioma postnatal temprano parece ser más importante que inmediato previo a inicio de ECN



Disbiosis



Estado
proinflamatorio



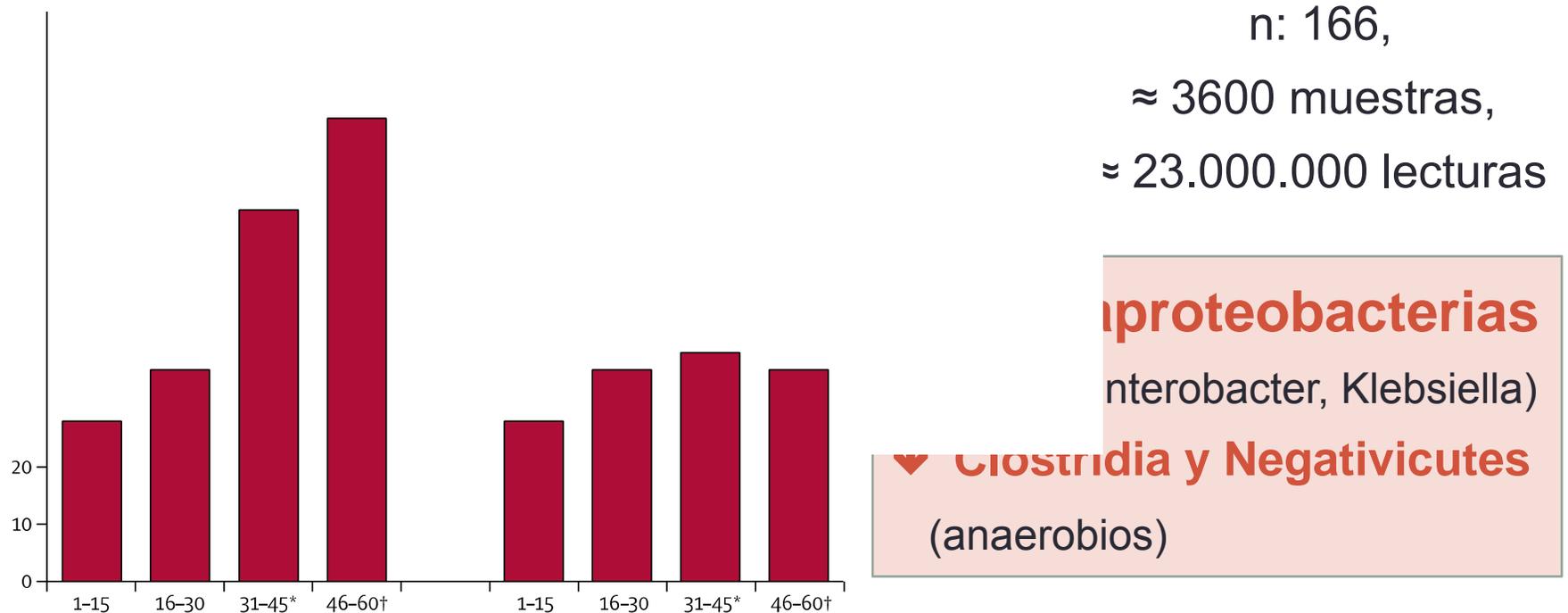
Translocación
Bacteriana

Proteobacterias y ECN

Datos recientes sugieren que un brote de Proteobacterias puede ocurrir justo antes del diagnóstico de NEC.

Mai 2011, Claud 2013, Morrow 2013, Berrington 2014, Cassir 2015

Warner 2016. Secuencia e interpretación ADN bacteriano en MF

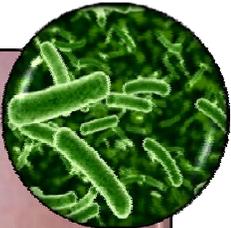


PREVENCIÓN de la ECN

Intervención sobre la Microbiota



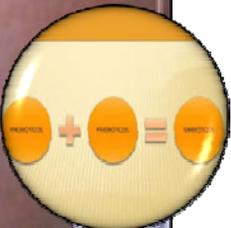
1. Leche Humana



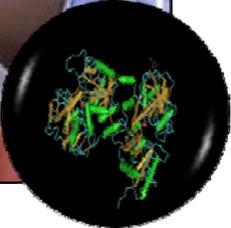
2. Probióticos



3. Prebióticos



4. Simbióticos



5. Lactoferrina

Leche Humana

Contiene Inmunonutrientes potencialmente preventivos:

- Probióticos
- Prebióticos y otros nutrientes favorecen flora comensal
- LC PUFA
- AA: glutamina, cisteina, N-acetilcisteina, arginina, citrulina
- IgA: favorece secreción IgA mucosa (↑ uniones estrechas)
- Exosomas y MicroRNAs: resisten la digestión
son captados x cel intestinales

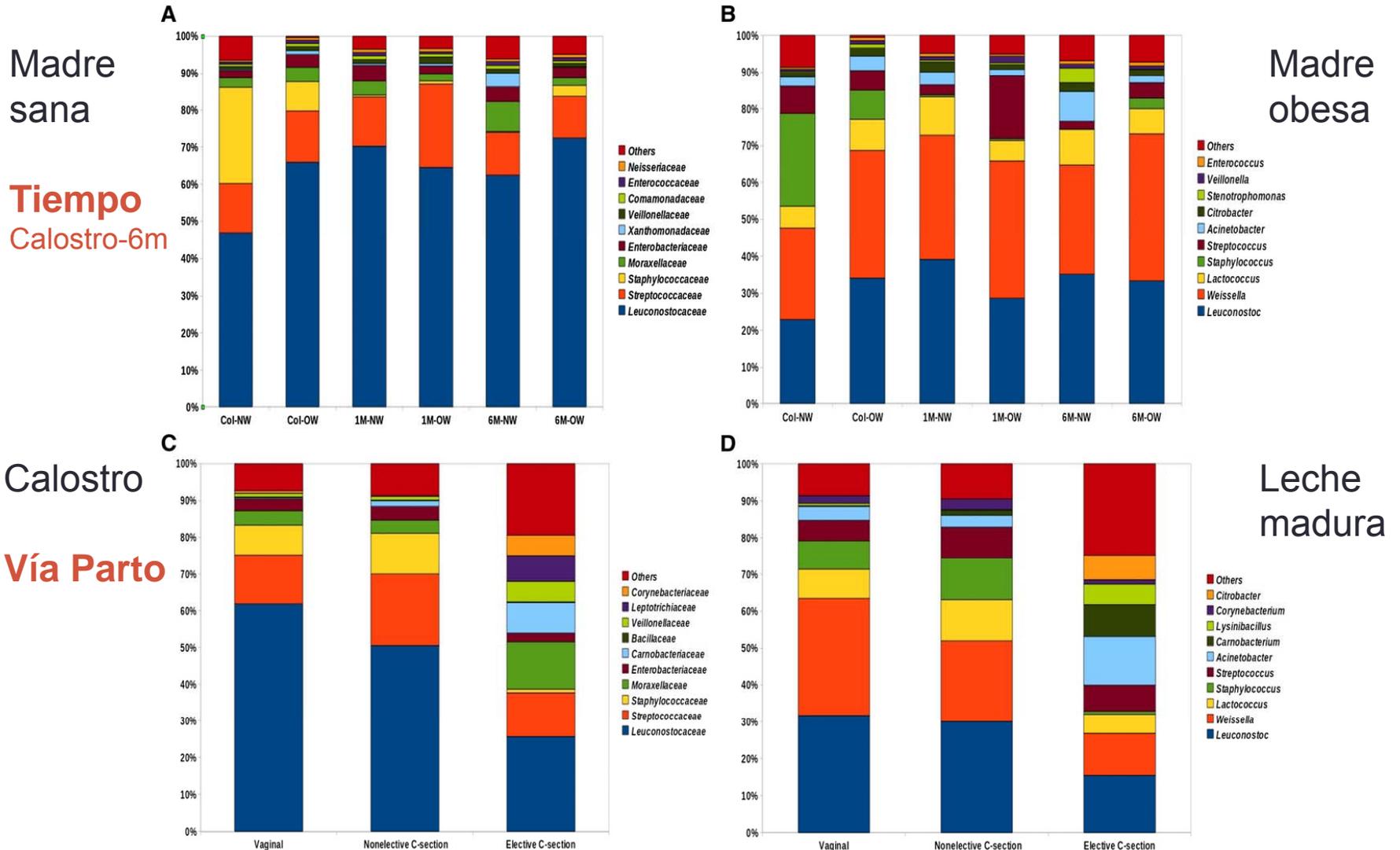
Se asocia a menor pH

Leche Humana: microbioma

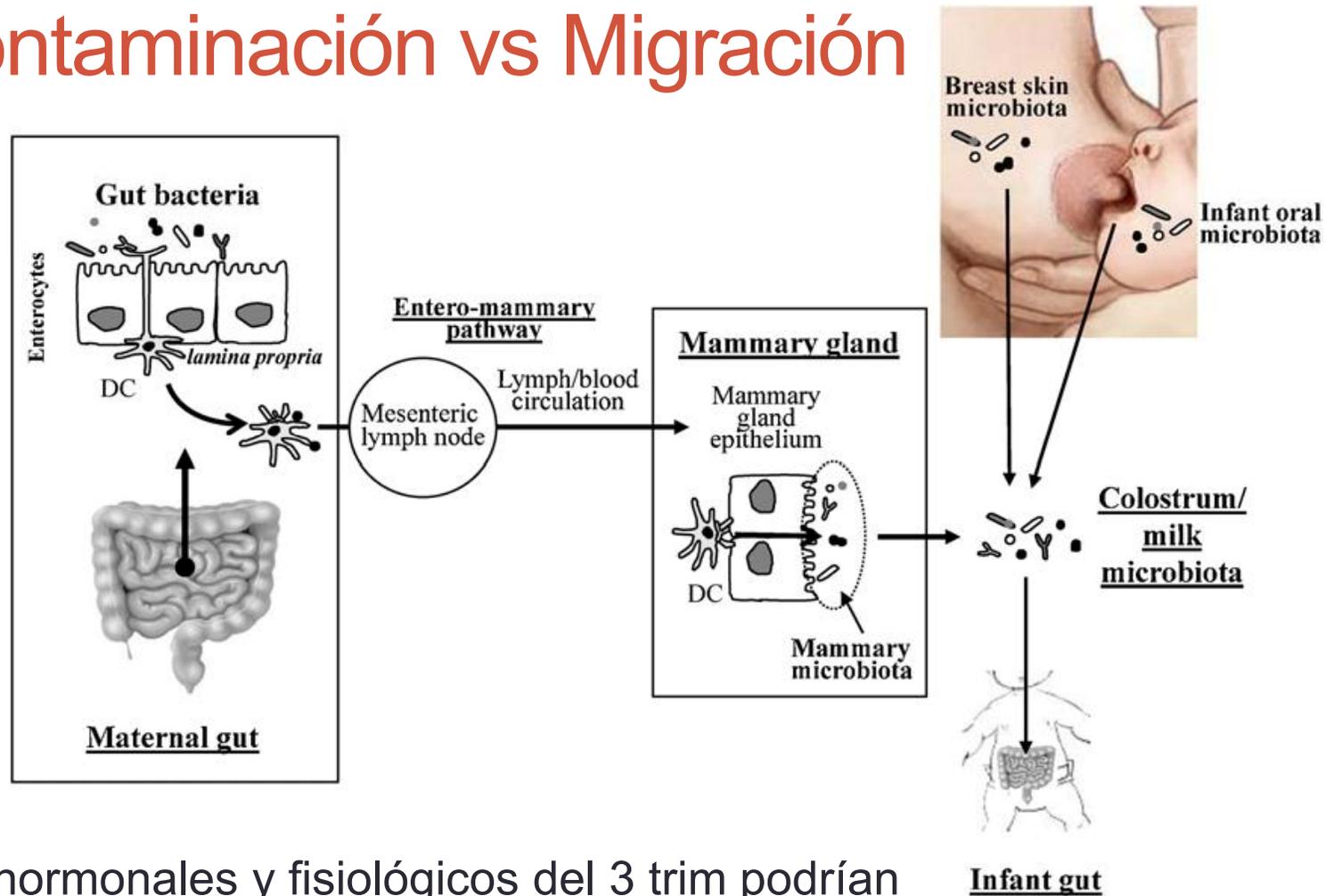
- Calostro: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Weissella*
- Luego del mes: se asemeja a la flora oral materna.
- Se han aislado +200 especies pero cada madre tiene entre 2 y 18 especies (10^3 - 10^4 UFC/ml).
- Mayor cantidad y diversidad de microbiota intestinal neonatal que los alimentados con Formula (predominio de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*)
- Microbiota estable en cada madre pero difiere de una madre a otra (ecología específica de cada diada madre-hijo)

Microbioma de la Leche Humana

Cabrera Rubio. AJCN 2012



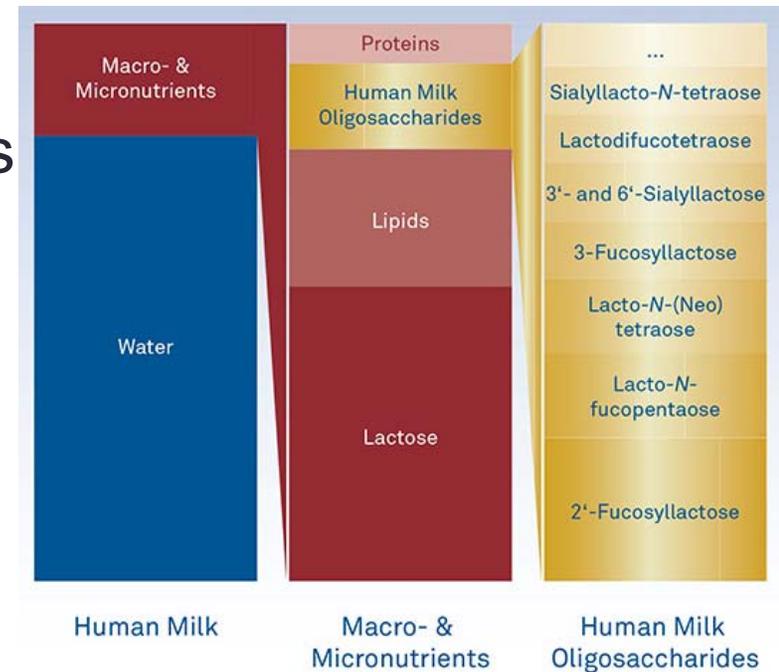
LH: Contaminación vs Migración



- Cambios hormonales y fisiológicos del 3 trim podrían favorecer a las cel inmunes a transportar bacterias.
- Las bacterias pueden aislarse en calostro antes del parto.
- Probióticos orales administrados a madres pueden obtenerse en leche.
- Probable existencia de Sistema Entero-Mamario

Leche materna: prebióticos

- Oligosacáridos no digeribles (GOS, FOS, inulina), llegan intactos al colon donde estimulan el crecimiento y/o actividad de número limitado de bacterias.
- Abundantes, de estructura compleja y muy diversos.
- Solo unas pocas especies de *Bifidobacterias* y *Bacteroides* son capaces de consumirlos.
- Gran variabilidad en el tiempo y entre una madre y otra.



Leche Humana

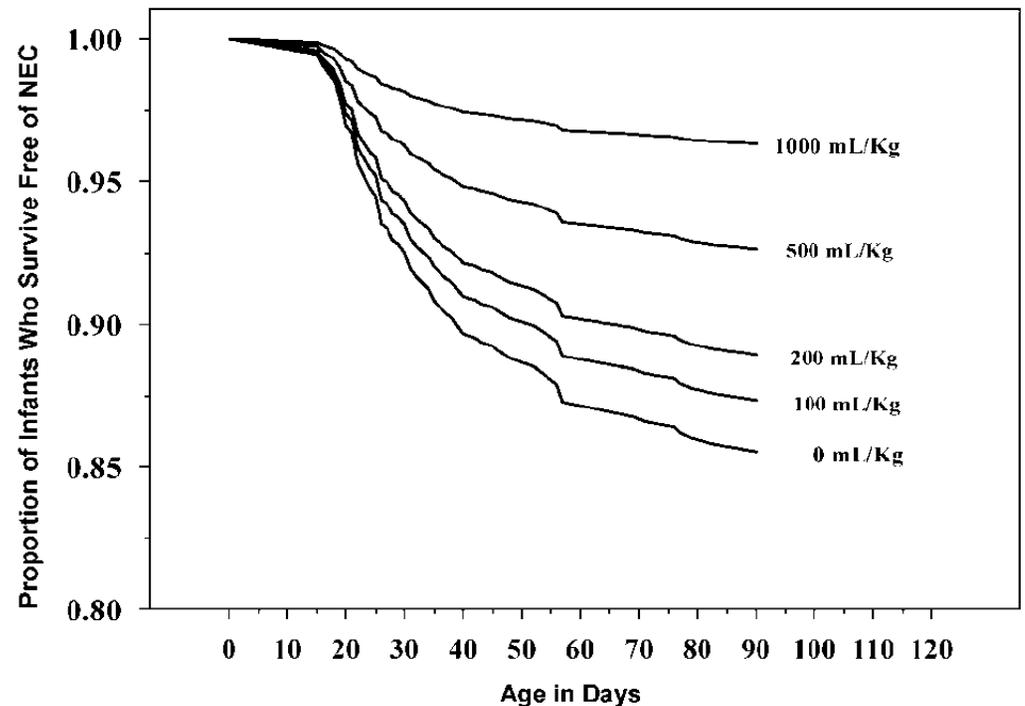
Meinzen-Derr. J Perinatol 2009

Curva de sobrevivencia ajustada para ECN o mortalidad >14 días.

n: 1272 pret <1000 g (est. Glutamina NICHD)

Cada 100 ml/kg de LH administrada en los primeros 14 días de vida, la probabilidad disminuye x 0,87

↓ ECN en relación
Dosis dependiente



Leche Humana

Hair. Breastfeeding Medicine 2016

Multicéntrico USA, < 1250 gr n: 1587

Pre y post protocolo uso exclusivo de leche humana

	<i>BOV</i> (n = 768)	<i>HUM</i> (n = 819)	<i>p-Value</i>
NEC (%)	16.7	6.9	<0.00001
Mortality (%)	17.2	13.6	0.04
NEC and/or mortality (%)	59.1	40.9	<0.00001
Weight gain (g/day)	19.5 ± 8.4	20.3 ± 8.6	0.08
Head circumference growth (cm/week)	0.71 ± 0.33	0.69 ± 0.26	0.22
SGA at discharge (%)	48.6	50.3	0.51

Probióticos

Microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas con la alimentación, son beneficiosos para la salud humana.

Varios Meta-análisis

AlFaleh. Cochrane Rev 2014 20 estudios n: 5529

La suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso se asocia con disminución del riesgo de enterocolitis y muerte.

AlFaleh. Cochrane Rev 2014

↓ECN severa: RR 0.43 (0.33-0.56)

↓Mortalidad: RR 0.65 (0.52-0.81)

≅ Sepsis IH: RR 0.91 (0.80-1.03)

Probióticos: Controversia

Soll. Pediatrics 2010
Mihatsch. Clin Nutr 2011

Cuestionamientos a los meta-análisis: diferentes probióticos, dosis, calidad estudios, pocos <1000 g, seguridad.

First author, year	Sample size	Study group	Type of probiotic(s)	Daily dose [cfu]	NEC incidence control group
Awad, ⁵¹ 2010	90	BW 1100–4300 g	<i>L. acidophilus</i>	6×10^9	5/30
Bin-Nun, ⁵³ 2005	145	BW <1500 g	<i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. thermophilus</i>	1.05×10^9	10/73
Braga, ⁵² 2010	243	BW 750–1499 g	<i>B. breve</i> , <i>L. casei</i>	3.5×10^7 – 3.5×10^9	4/112
Dani, ⁶³ 2002	585	GA <33 or BW <1500 g	LGG	$1 \times 6.0 \times 10^9$	8/295 ^a
Kitajima, ⁶⁴ 1997	91	BW <1500 g	<i>B. breve</i>	0.5×10^9	?
Lin, ^{55,68} 2005	367	BW <1500 g	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>	each 2.0×10^9	10/187 ^b
Lin, ⁵⁴ 2008	444	BW <1500 g, GA <34	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>	each $2 \times 1.0 \times 10^9$	14/217
Manzoni, ⁵⁶ 2006	80	BW <1500 g	LGG	6×10^9 /kg	3/41
Mihatsch, ⁶⁷ 2010	180	BW <1500 g, GA <30	<i>B. lactis</i> (Bb12)	$6 \times 2.0 \times 10^9$ /kg	4/89
Millar, ⁶² 1993	20	GA <33, BW 800–2560 g	LGG	2×10^8	?
Mohan, 2006 ⁵⁸ and 2008 ⁵⁷	69	GA <37	<i>B. lactis</i> (Bb12)	day 1: 1.6×10^9 , day 2: 2.4×10^9 , day 3: 3.2×10^9 , days 4–21: 4.8×10^9	2/32
Rougé, ⁶⁶ 2009	94	BW <1500 g, GA <32, <d14	<i>B. longum</i> Bb536, LGG	each $2 \times 2.5 \times 10^9$	1/49
Samanta, ⁵⁹ 2009	186	BW <1500 g, GA <32	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> ; no placebo	each $2 \times 2.5 \times 10^9$	15/95
Stratiki, ⁶⁰ 2007	75	GA 27–36	<i>B. lactis</i> (Bb12)	2.0×10^7 /g formula powder	3/36
Uhlemann, ⁶¹ 1999	100	GA 25–41, BW 750–3980g ^c	<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i>	days 1–2: $2 \times 1.25 \times 10^8$ days 3–21: $6 \times 1.25 \times 10^8$?

Dif. Poder

Dif. Inclusión

Dif. Probiotico

Dif. Dosis

Probióticos: ProPrem trial Jacobs. Pediatrics 2013

Multicéntrico, aleatorizado, Australia y N. Zelanda

Doble ciego, <32 sem y <1500 g, n: 1099 (43% son <1000 g)

Bifidobacterium infantis + *Strep. thermophilus* + *Bif. lactis*

	Probiotic Group, n = 548	Control Group, n = 551	RR (95% CI)	P Value
NEC				
NEC (Bell stage 2 or more), n (%)	11 (2.0)	24 (4.4)	0.46 (0.23 to 0.93)	.03
Subgroup analyses:				a
Gestational age				
<28 wk, n (%)	11 (5.0)	17 (7.2)	0.69	
≥28 wk, n (%)	0	7 (2.2)		
Birth weight				.08 ^b
<1000 g, n (%)	10 (4.3)	14 (5.9)	0.73	
≥1000 g, n (%)	1 (0.3)	10 (3.2)	0.10	

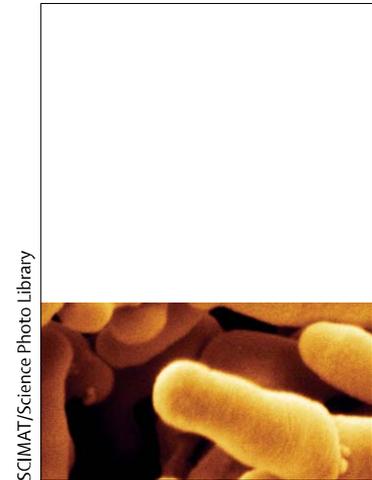
↓ **NEC pero no mortalidad ni sepsis**

Producto relanzado al mercado produjo sepsis letal x hongos en 1 prematuro

Probióticos: PiPS trial

Costeloe. Lancet 2016

Multicéntrico, aleatorizado, UK
Doble ciego, alta calidad metodológica
El más grande hasta la fecha, n: 1310
23 – 30 sem (la mitad son <28 sem)
BBG-001: producto farmacéutico
sin efecto demostrado en RN



SCIMAT/Science Photo Library

Bifidobacterium breve

BBG-001 no disminuye ECN, Mortalidad ni Sepsis tardía

En busca del Probiótico adecuado...

Hay más de 100 Probióticos y más de 50 especies de *Lactobacillus*.

Mecanismos de protección varían según especie y cepa.

Probiótico adecuado puede diferir según población y genética.

Perfil bacteriano difiere de un paciente a otro aún en un brote de ECN.

Raveh-Sadka 2015



Probióticos: Controversia

- Riesgos:
 - variaciones en la producción, suplementos dietéticos
 - contaminación comercial
 - colonización cruzada en ICCA Hickey 2014, Underwood 2013
 - tendencia ↑ sepsis en <750 g Desphande 2010
 - sepsis x probiótico Thompson 2001, Land 2005, Ohishi 2010, Jenke 2012, Vallabhaneni 2015, Bertelli 2015, Dani 2016, Brecht 2016
- No hay recomendaciones AAP ni ESPGHAN para su uso
- Se publicaron guías para su uso Deshpande. 2011

Prebióticos

Estudios en Prematuros:

- ↑ Bifidobacterias en MF
- ↓ pH y viscosidad fecal
- ↑ motilidad gástrica y ↓ intolerancia digestiva
- Modifica producción de AG cadena corta
- ↑ respuesta inmunitaria y secreción IgA

Srinivasjois 2013. Metaanálisis en <37 sem: 7 estudios
No reduce ECN ni Sepsis IH

Limitada eficacia x falta de especificidad o de la bacteria a la que va destinado???

Simbióticos

Producto que contiene pre y probióticos simultáneamente. Puede utilizarse como alimento funcional, aditivo o suplemento.

Varios estudios con resultados variables.

Probióticos inactivados

1 estudio, n:150 Awad 2010

Lactobacillus acidophilus vivos, inactivados y placebo

Mostró similar ↓ ECN .

Lactoferrina

Actividad antibacteriana, antiviral y antifúngica

Pammi M, Abrams S. Cochrane Rev 2015 4 estudios n: 678

↓ ECN severa:	RR 0.30 (0.12 - 0.76)
↓ Mortalidad:	RR 0.30 (0.12 - 0.75)
↓ Sepsis IH:	RR 0.49 (0.32 – 0.73)

Sin efectos adversos

Moderada a baja calidad de evidencia

Se necesita estudiar a más de 6000 prematuros

Prevención de la ECN



- Prevención del Parto Prematuro (manejo RPM, control dental)
- Corticoides prenatales
- Evitar cesárea innecesaria
- Promover lactancia materna
- Uso racional de ATB
- Evitar inhib.de secreción gástrica
- Alimentación Enteral Mínima
- Protocolo transfusional
- Probióticos ??
- Lactoferrina ??