



# Enterocolitis Necrotizante

Dr Gerardo Flores Henríquez  
**Pediatra Neonatólogo**  
Abril 2024

# Hoja de Ruta : Updates

- 1.- Definición
- 2.- Factores de Riesgo
- 3.- Fisiopatología
- 4.- Clínica
- 5.- Prevención
- 6.- Tratamiento
- 7.- Referencias



## Definición

Enterocolitis necrotizante (ECN) es un diagnóstico que describe un proceso isquémico e inflamatorio dentro del intestino .

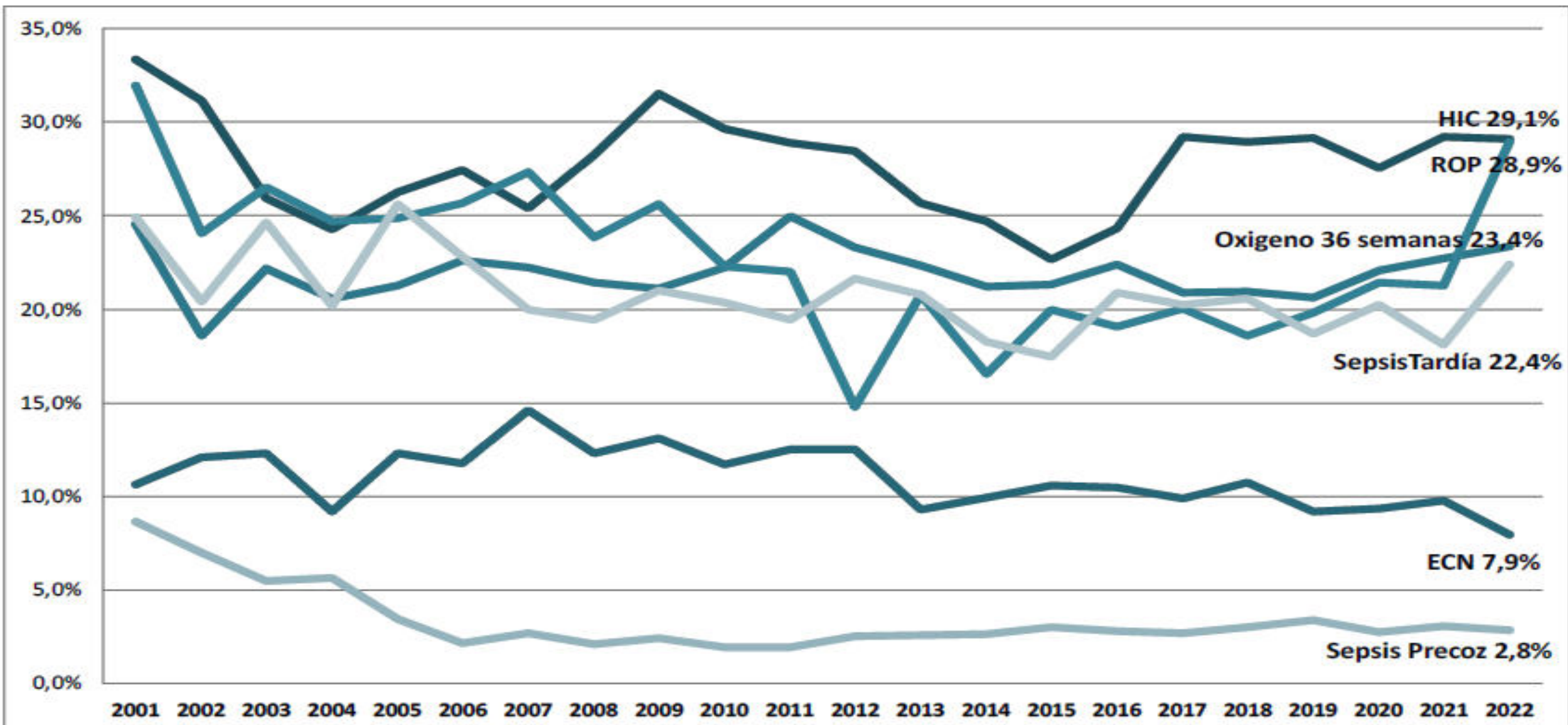
**Afecta del 3% al 10% de los bebés con un peso al nacer inferior a 1.500 g.**

**ECN confirmada → tasa mortalidad 23,5%**

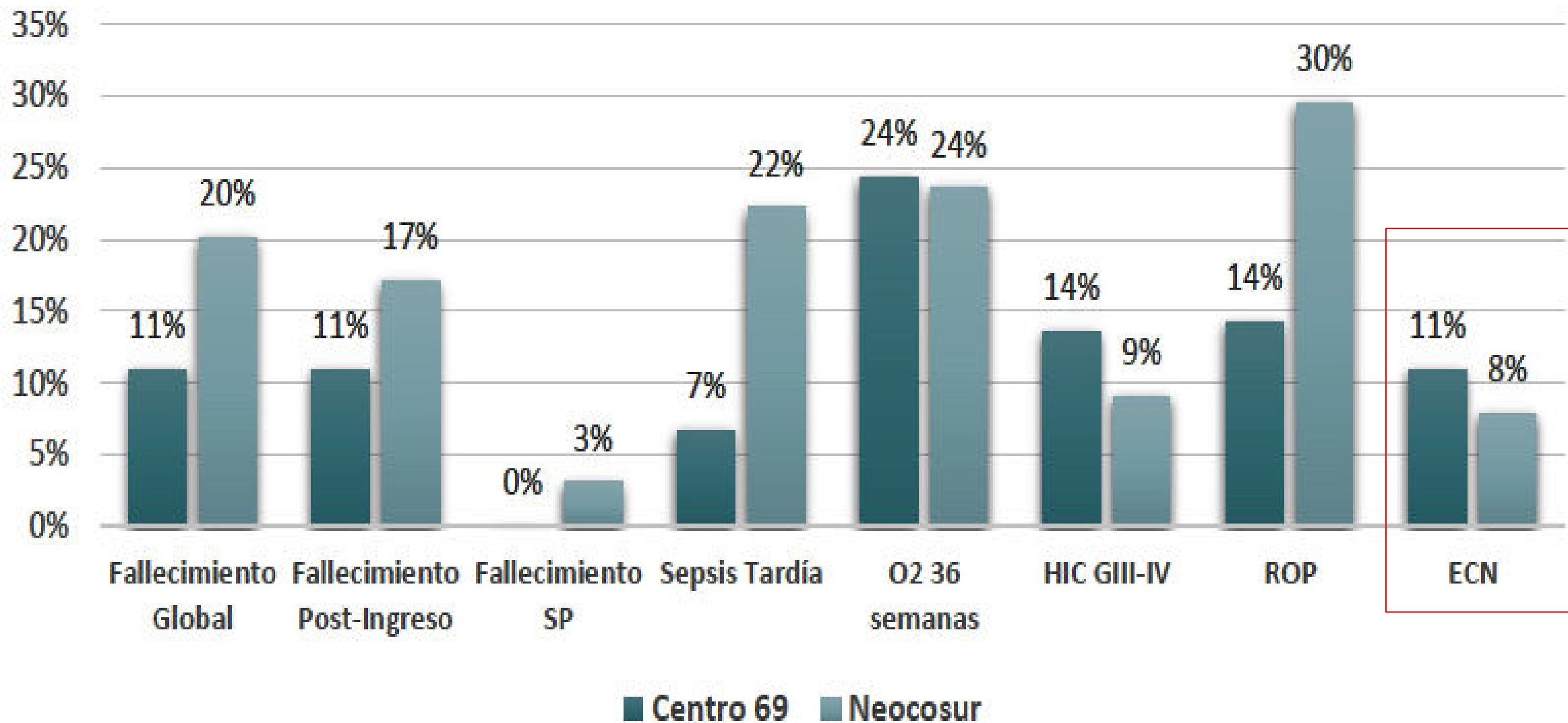
**EBPN → 50.9%**

Se excluyeron los casos: PN entre 400-499 g / EG  $\leq$  22 o  $\leq$  36 / fallece en SP

Para DBP y ROP se consideró sólo a los sobrevivientes > 28 días



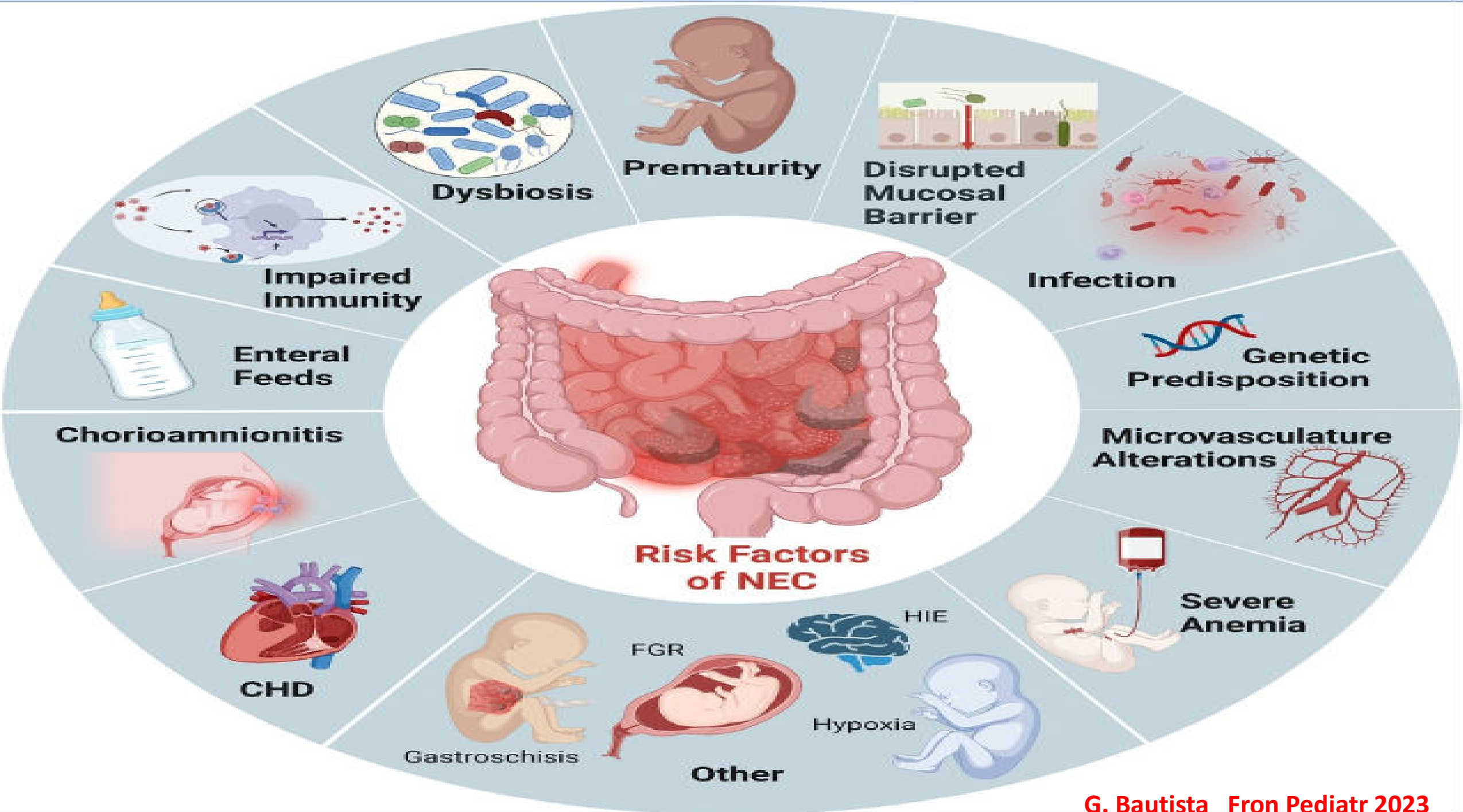
# Neocosur Centro 69 - Año 2022





# Factores de Riesgo

The background features a vertical gradient from light green at the top to dark blue at the bottom. It is decorated with faint, semi-transparent technical graphics, including circular gauges with numerical scales (e.g., 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200) and dashed lines with arrows, suggesting a scientific or engineering context.



# Healthy



## Risk Factors

Full term



Preterm

Breast Fed



Non Breast Fed

No Antibiotics



Antibiotics

Healthy Microbiota



Dysbiosis

# NEC





## Factor riesgo 1.- Prematuridad

- Enterocitos inmaduros, menor función de barrera intestinal y mala motilidad.
- Enterocitos inmaduros tienen > secreción IL-8 en respuesta a bacterias
  - IL-8 quimiocina que atrae a neutrófilos → mayor inflamación.
- Barrera intestinal comprometida : aumento flujo de manitol y > e expresión de ARNm de miosina quinasa (MLCK), regulador permeabilidad .
- Mala motilidad intestinal : lechones con tránsito intestinal más lento → probabilidad de desarrollar ECN .

## Factor riesgo 2.- Estrategias de alimentación

- Leche materna humana es factor protector contra ECN . Alimentación con fórmula → mayor ECN . Cualquier volumen de LM es mejor.
- **LM influye en microbiota intestinal de prematuros .**
- Avance en alimentación : avance rápido (30 ml/kg/día) versus lento (18 ml/kg/día) en alimentación → ningún aumento en incidencia de ECN .
- **Retrasar introducción de alimentación enteral no reduce riesgo de ECN .**
- Regímenes alimentarios estandarizados (SFR) en Neonatología reduce incidencia de ECN en prematuros .



### Factor Riesgo 3.- Microbiota

- **Baja diversidad de microbiota y bajo porcentaje de Lactobacillus en primeros días de vida → mayor riesgo ECN .**
- **Exposición temprana a antibióticos → afectan microbiota → ECN**
- **Uso racional de antibióticos : (1 estudio/412 RN con antibióticos > 48 h, sólo 26% tenían cultivos positivos .**
- **Inhibidores bomba de protones (IBP) y antagonistas de receptores H2 (H2RA) alteran microbiota → ECN .**
- **Método de parto : partos cesárea → colonización con microbiota piel materna versus partos vaginales → microbiota canal parto con siembra de microbiota materna tanto vaginal como fecal .**



# Fisiopatología

The background features a vertical gradient from light green at the top to dark blue at the bottom. It is decorated with various technical and scientific motifs: a large circular gauge with numerical markings (100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200) and arrows is positioned in the upper right; a smaller circular gauge is in the lower right; and partial circular gauges are visible in the top left and bottom left corners. The overall aesthetic is clean, modern, and scientific.

## Positive factors

Beneficial microbial growth

Colonization via vaginal delivery and breastmilk

Probiotic administration

## Negative factors

Pathogenic microbial overgrowth

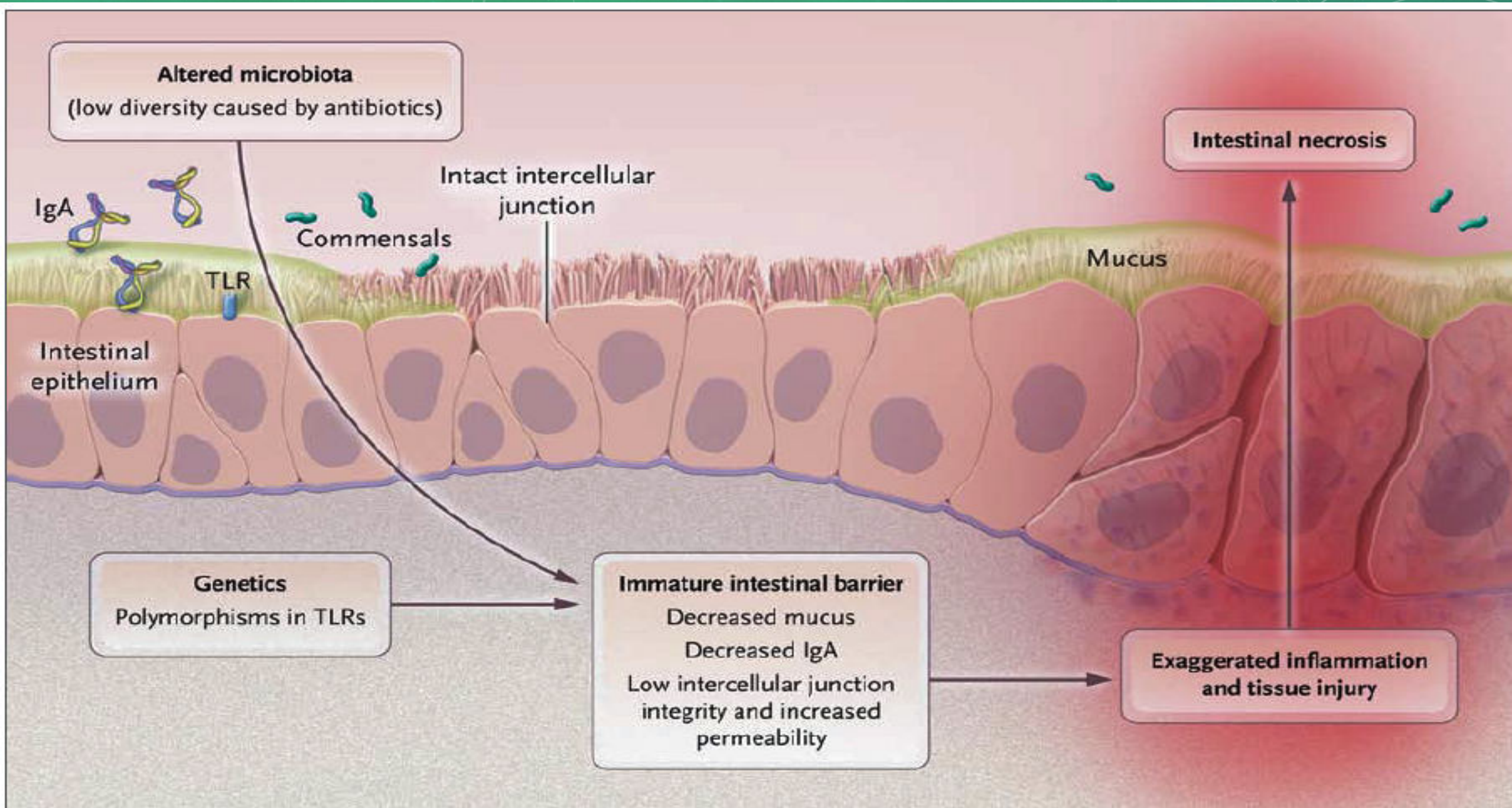
Proinflammatory state

Lack of biodiversity

Prolonged antibiotics, acid suppressant use

**Gut Dysbiosis**



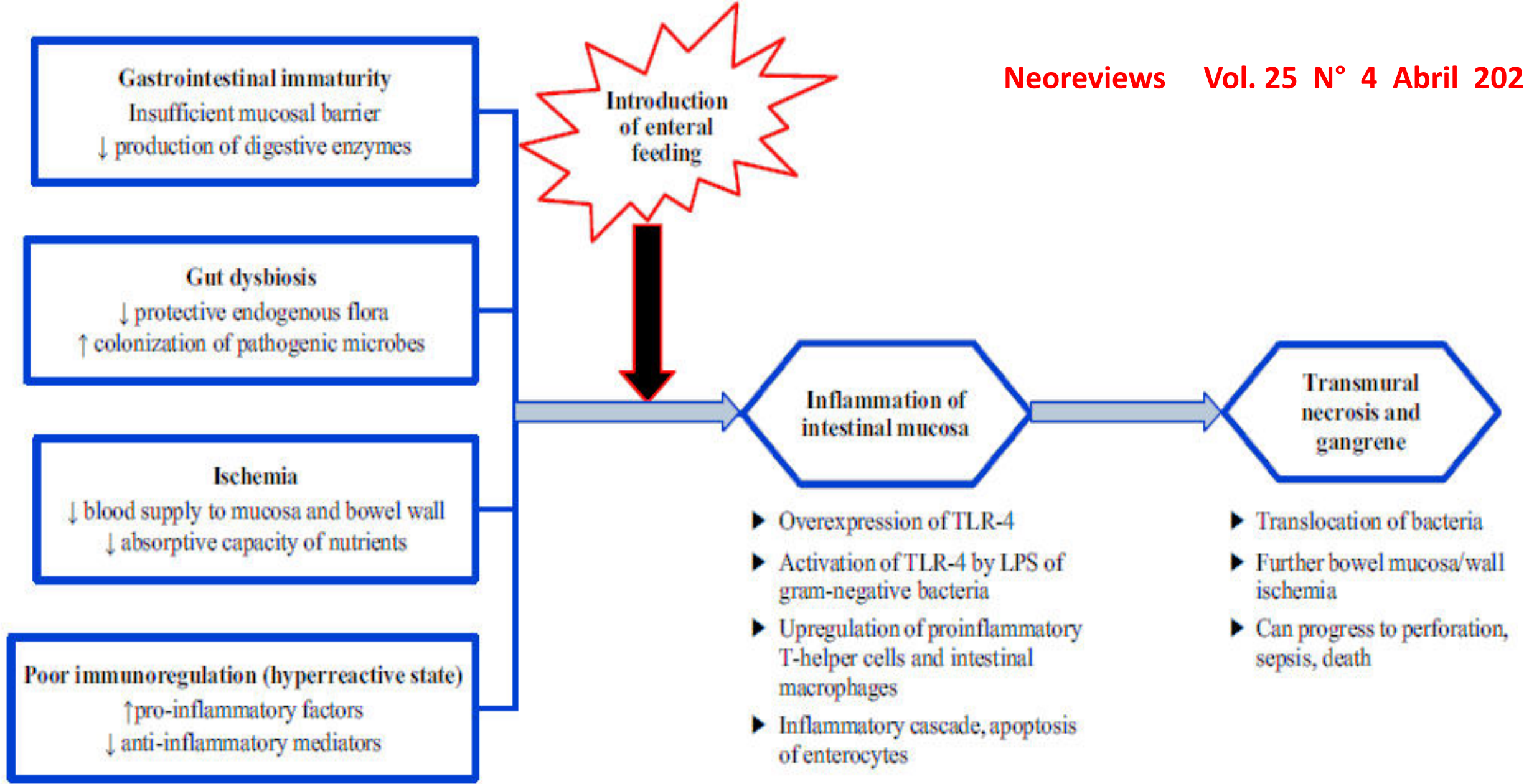


**Figure 2. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis.**

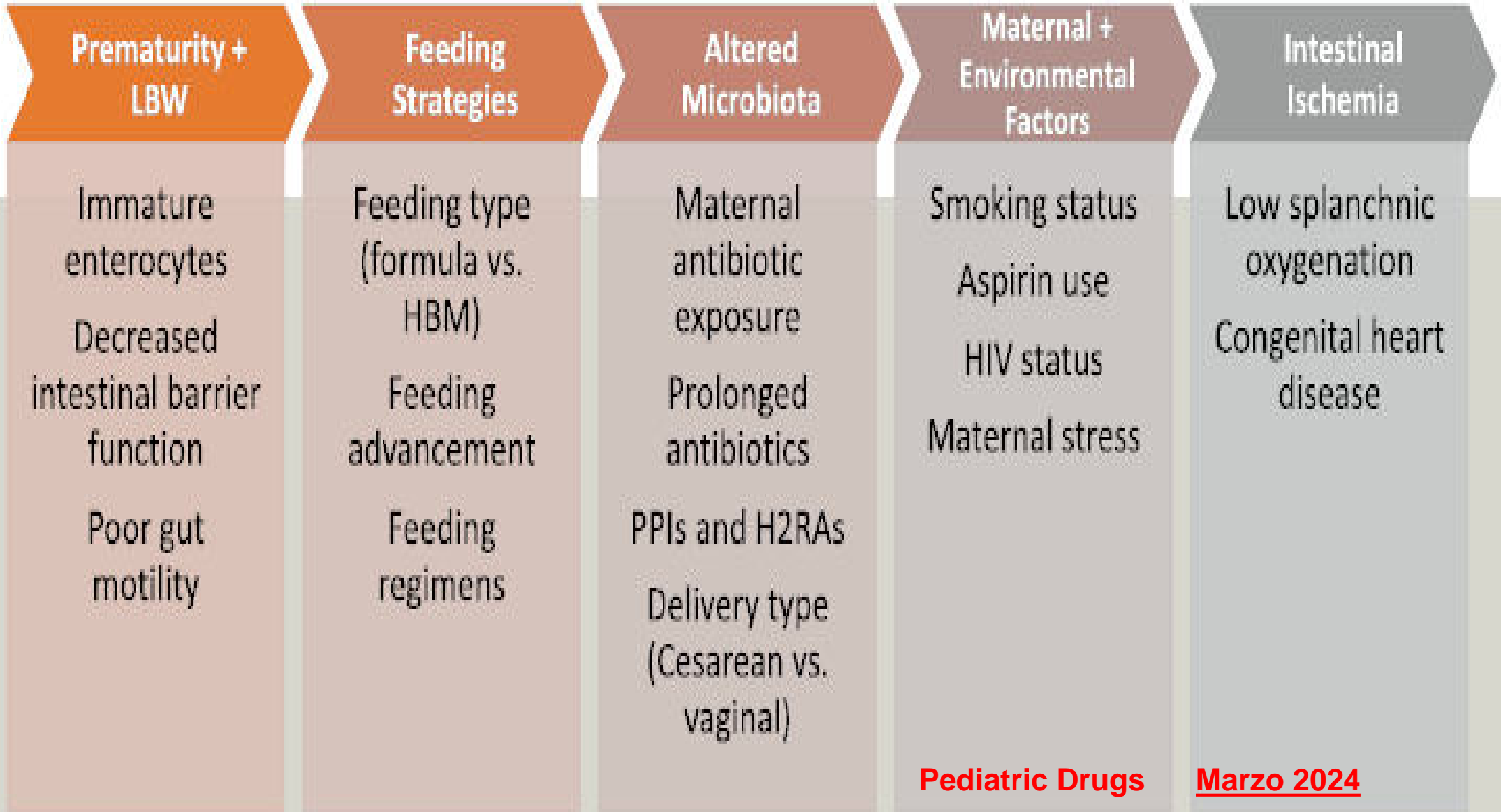


## TLR-4

- **Estado hiperreactivo de intestino prematuro es secundario a sobreexpresión del receptor Toll-Like - 4 (TLR-4).**
- **TLR-4 es marcador que se expresa en superficie celular y contribuye a reconocer componentes de pared celular bacteriana como lipopolisacáridos.**
- **Sobreexpresión de TLR-4 → up regulación (positiva) de células inflamatorias del sistema inmunológico innato y estado inflamatorio mal regulado.**



**Figure 1.** Hypothesis of multifactorial NEC pathophysiology in preterm infants. LPS=lipopolysaccharide, NEC=necrotizing enterocolitis, TLR-4=toll-like receptor-4.



**Pediatric Drugs**

**Marzo 2024**



# PAMPs

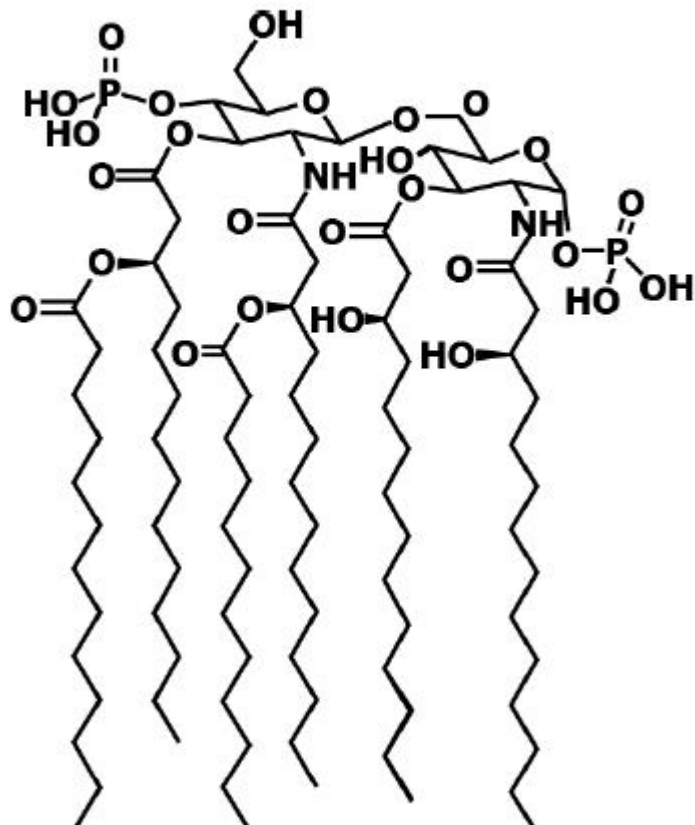
## Patrones moleculares asociados a patógenos

Ejemplo: Lipopolisacárido pared celular bacterias Gram (-)

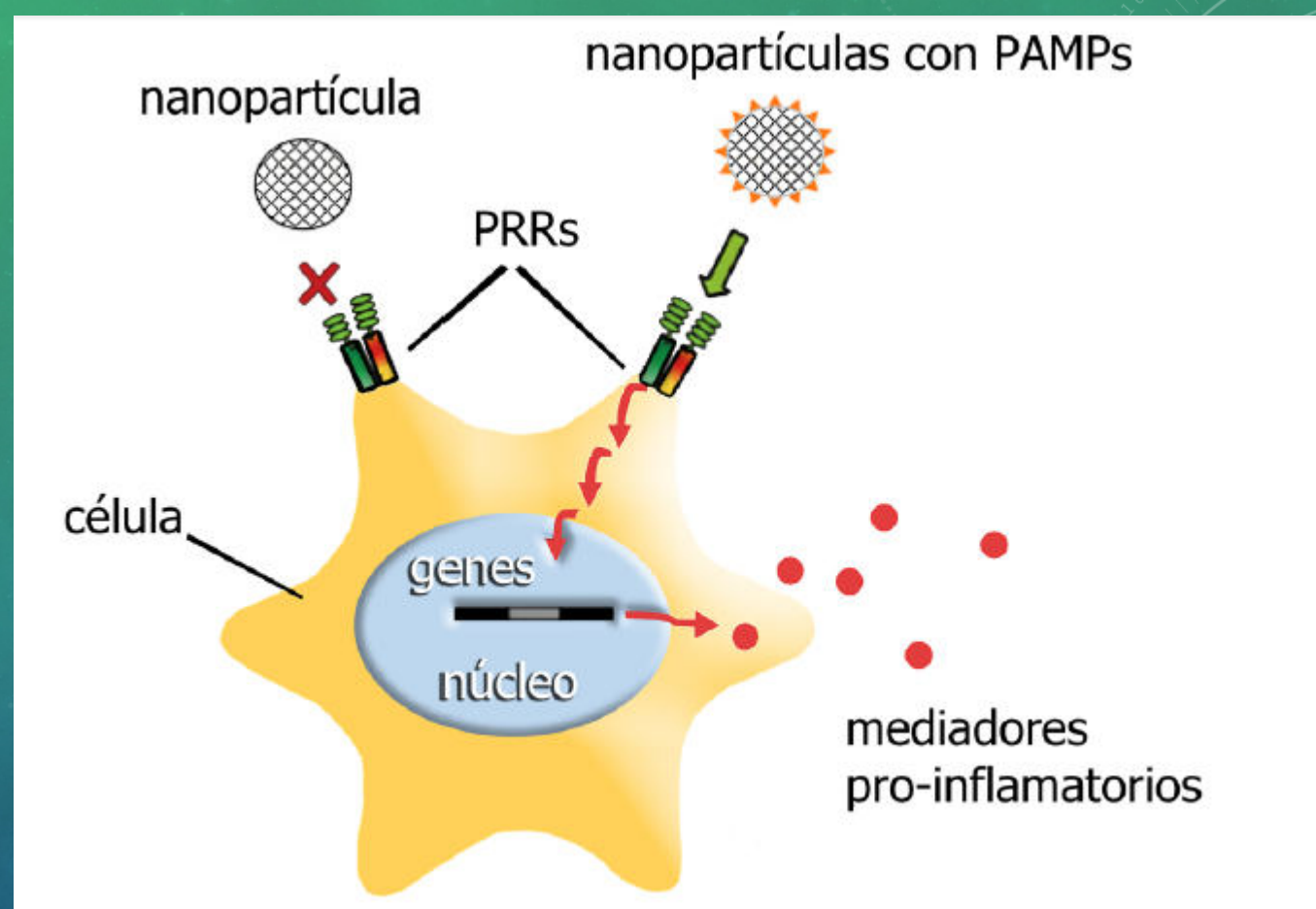
No pertenecen a un solo tipo de estructuras :

Pueden ser lípidos glicosilados, lipofosfoglicanos, oligonucleótidos , lipoglicanos, glicanos, proteínas y péptidos

**FIGURA 2.** Estructura típica del motivo estructural reconocido como PAMP en lipopolisacáridos de pared celular de bacterias Gram negativas.



## Receptor Toll Like – 4

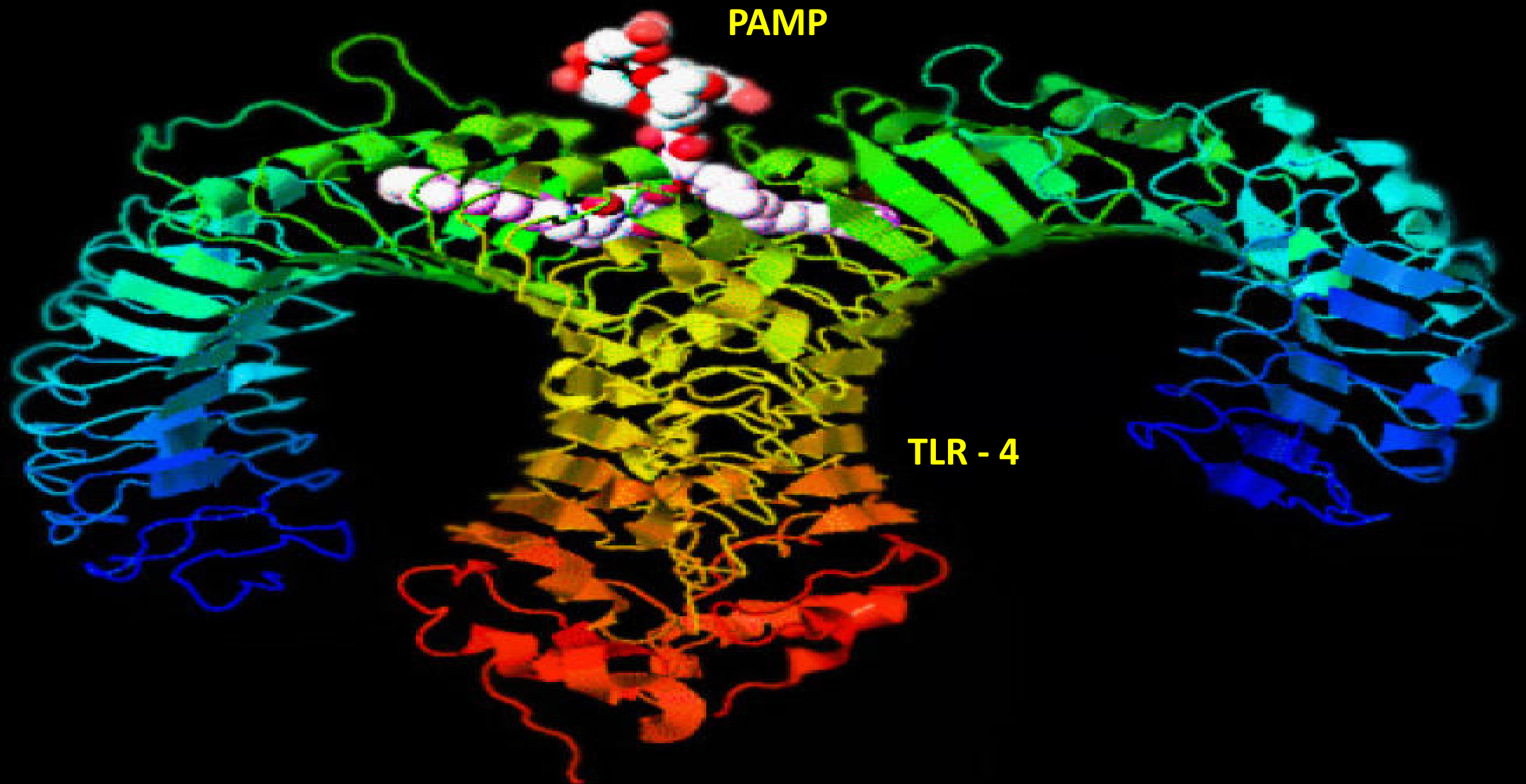


**Patrones moleculares asociados a patógenos (Pamps) interactúan con receptores de reconocimiento de patrones (Prrs / TLR - 4) en una célula.**

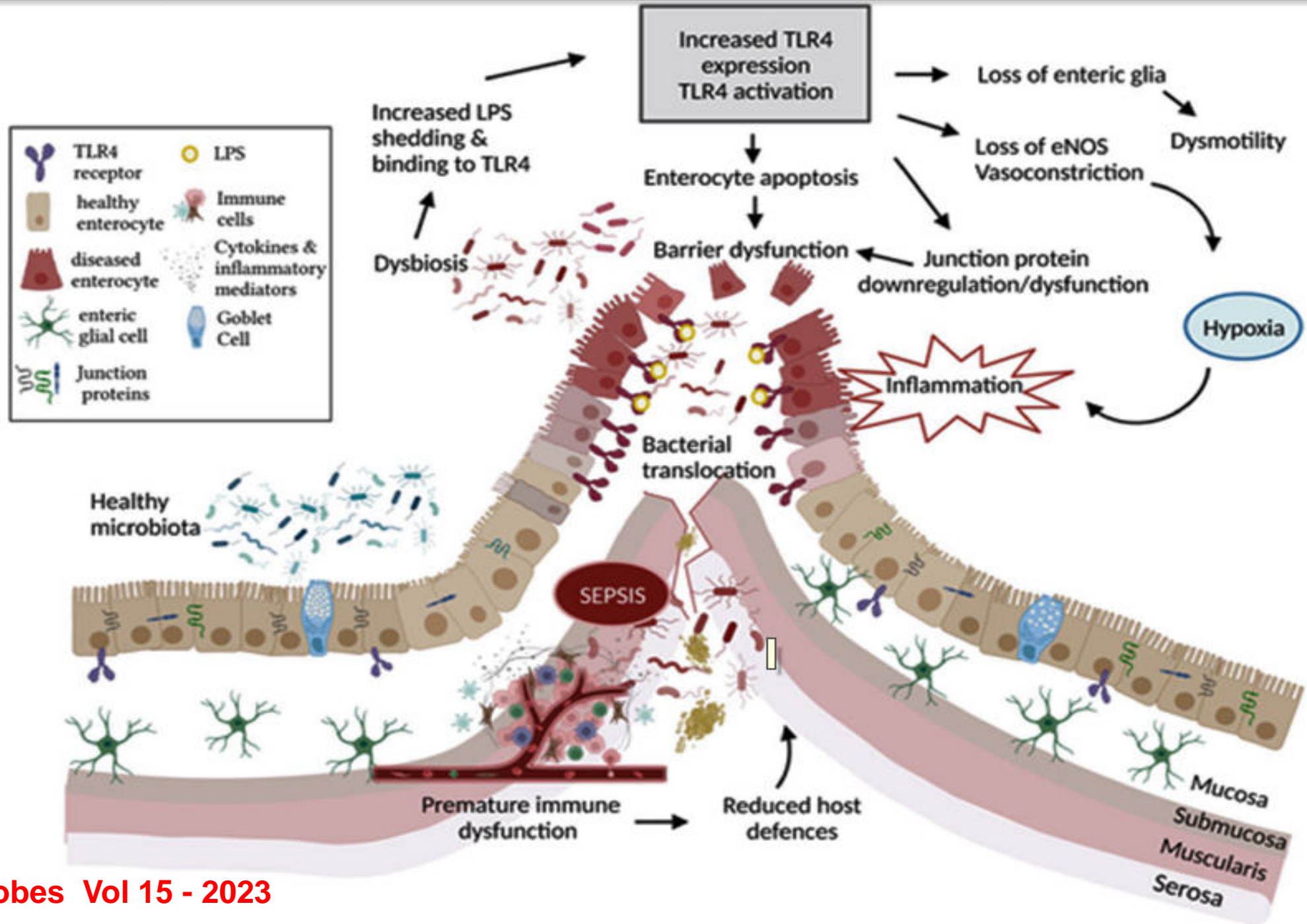
**Reconocimiento → señales intracelulares → se translocan al núcleo → se induce expresión de genes que **codifican mediadores que activan el sistema inmune.****



**FIGURA 1.** La interacción entre un receptor de reconocimiento de patrones (PRR) en una célula inmune y un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) ocurre por autoensamblaje molecular.







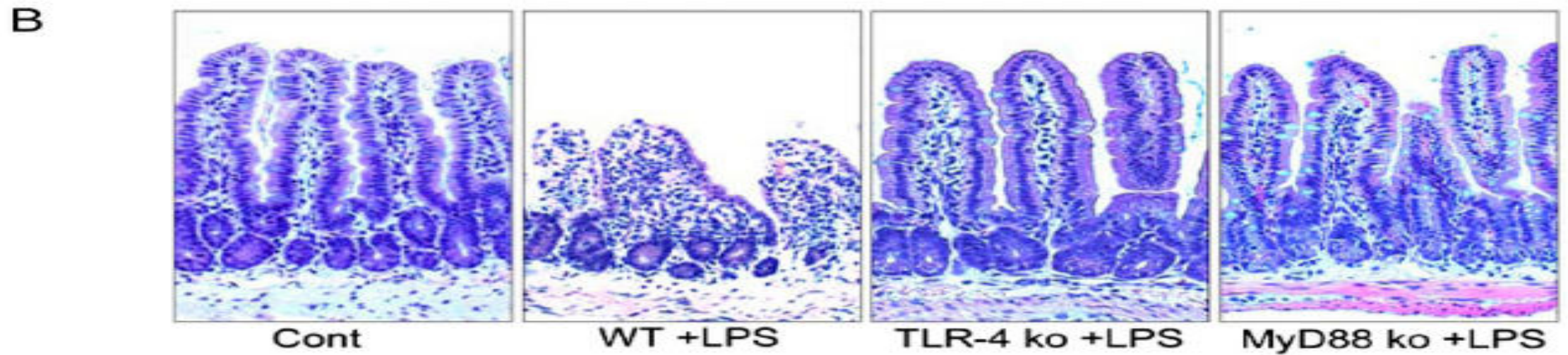
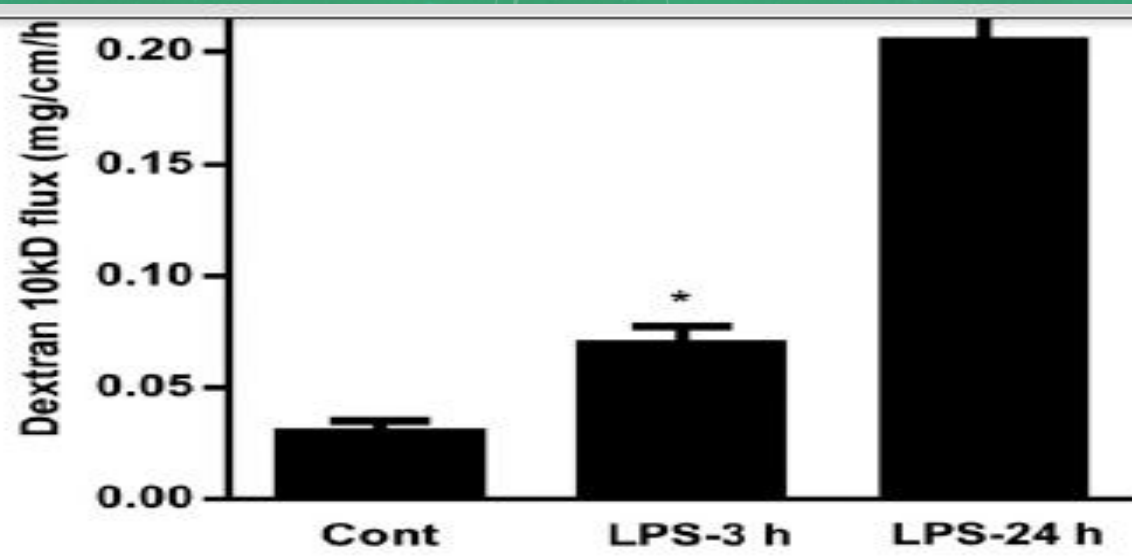
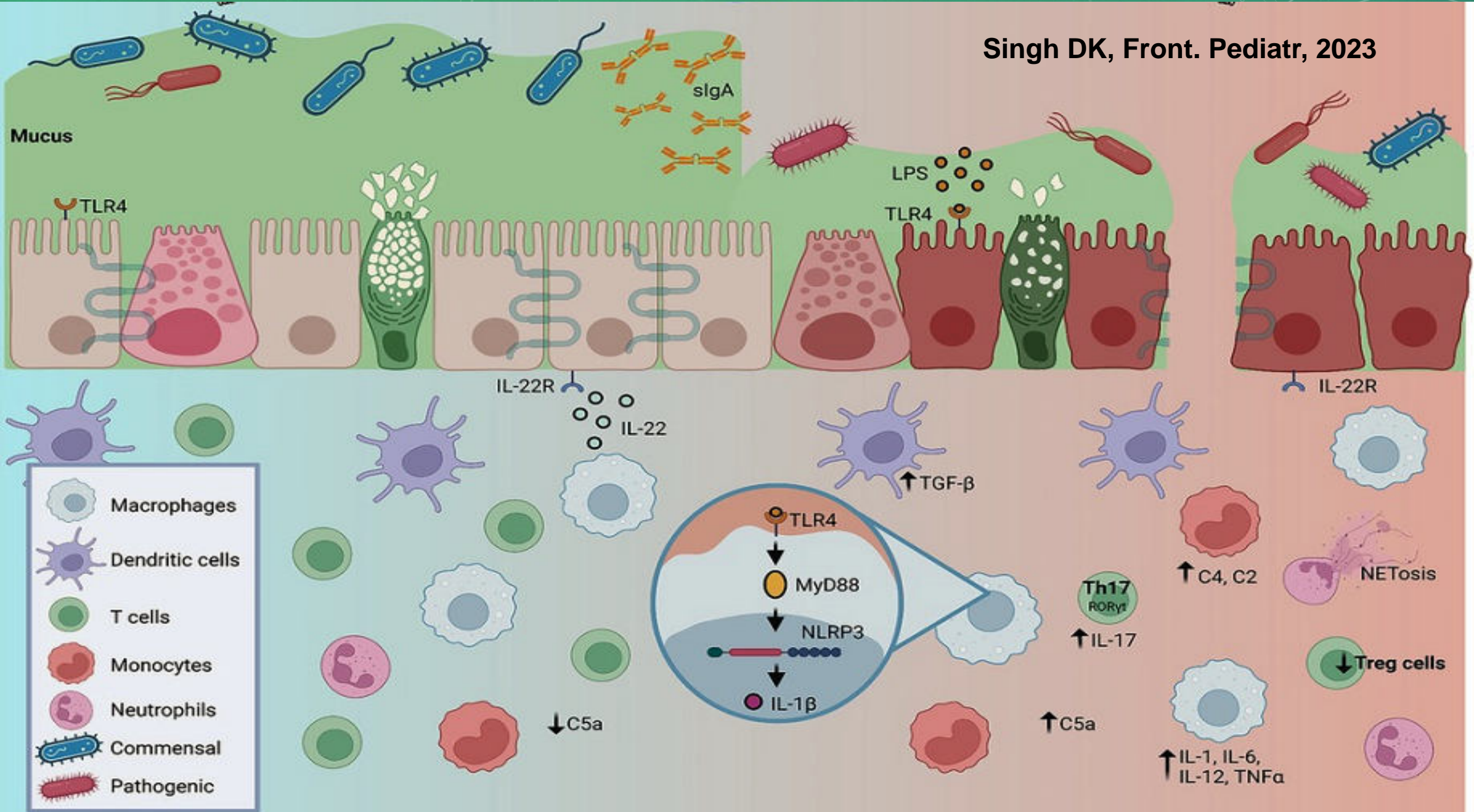


Table 1. Mechanistic factors in the development of NEC.

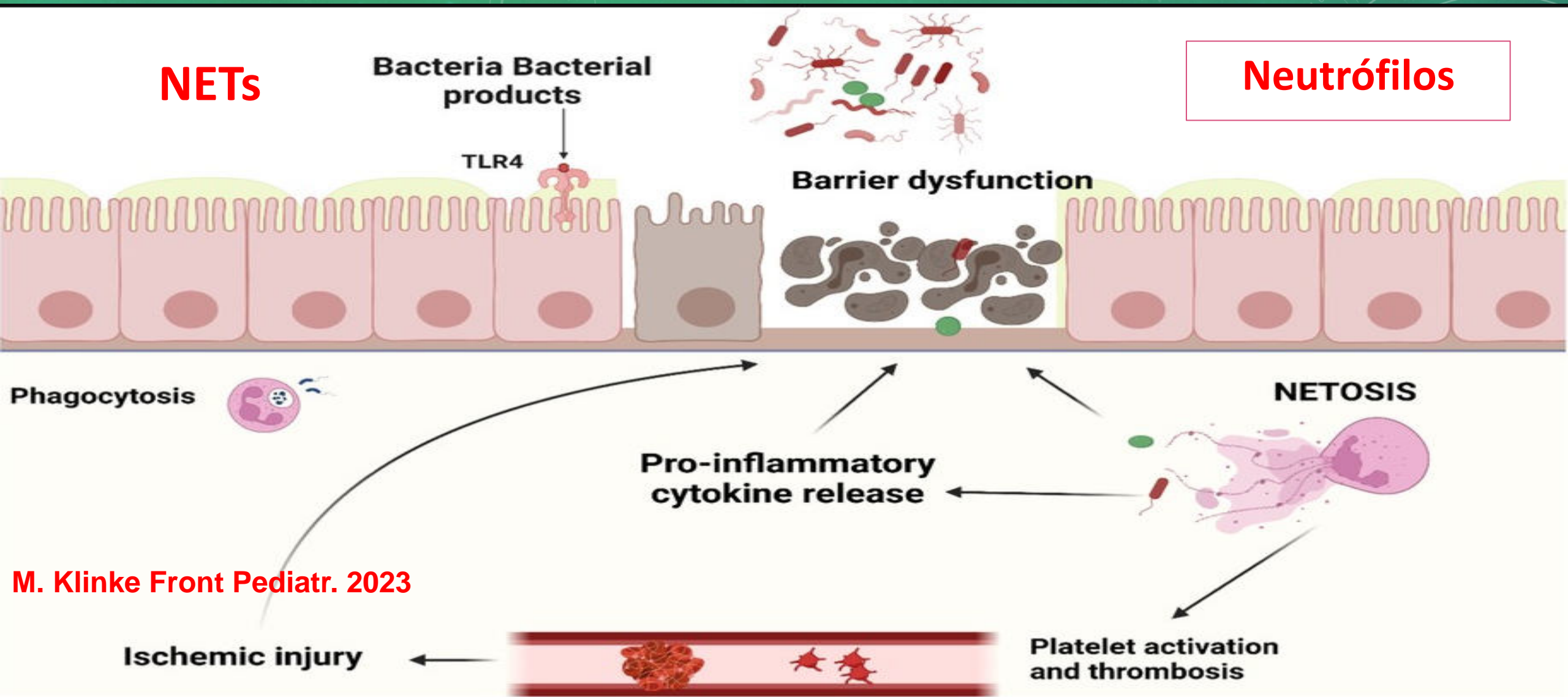
Pathophysiology	Mechanism	Consequence	Evidence
Exaggerated TLR4 signaling in the intestinal epithelium	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Increased epithelial apoptosis and reduced mucosal repair</li> <li>● ↓ goblet + Paneth cells</li> <li>● Thinner mucus secretion</li> <li>● Impaired peristalsis</li> <li>● Increased Th17 and reduced Tregs in intestinal mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Baseline pro-inflammatory state</li> <li>● ↓ tight junction</li> <li>● ↑ enterocyte apoptosis</li> <li>● ↓ enterocyte proliferation</li> <li>● Global mucosal injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↑ TLR4 leading to activation of NF-κB and release of IL – 6, IL – 1β, TNF-α, nitric oxide, IL – 17, and IL – 22</li> <li>● ↓ NETs</li> <li>● Loss of enteric glia and intestinal dysmotility</li> <li>● ↓ eNOS, vasoconstriction and intestinal ischemia</li> </ul>
Dysbiotic intestinal microbiota	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ SCFA</li> <li>● ↑ Proteobacteria phylum, <i>Enterococcus</i>, and <i>Staphylococcus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pro-inflammatory response</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Phagocytosis and translocation of bacteria across intestinal mucosal barrier</li> </ul>
Mesenteric vasculature ischemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Increased resting vascular tone in the intestinal mesentery of the premature infant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TLR4 activation leading to vasoconstriction.</li> <li>● ↓ intestinal perfusion and intestinal ischemia, bacterial translocation, and sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ VEGF/VEGFR2</li> <li>● ↓ eNOS</li> <li>● ↓ endothelial cell proliferation</li> <li>● ↑ HIF – 1α and GLUT1</li> <li>● ↓ tight junction proteins, occluding, and ZO-1</li> </ul>
Disrupted in utero signaling	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Exaggerated baseline intestinal inflammation due to increased TLR4, increased Th17, and reduced Tregs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alteration on intestinal transcriptional profiles and ↑ antibacterial peptides</li> <li>● Chorioamnionitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AHR for early postnatal immunity and ↓ TLR4</li> <li>● ↓ goblet + Paneth cells</li> <li>● ↑ inflammatory markers</li> </ul>





**NETs**

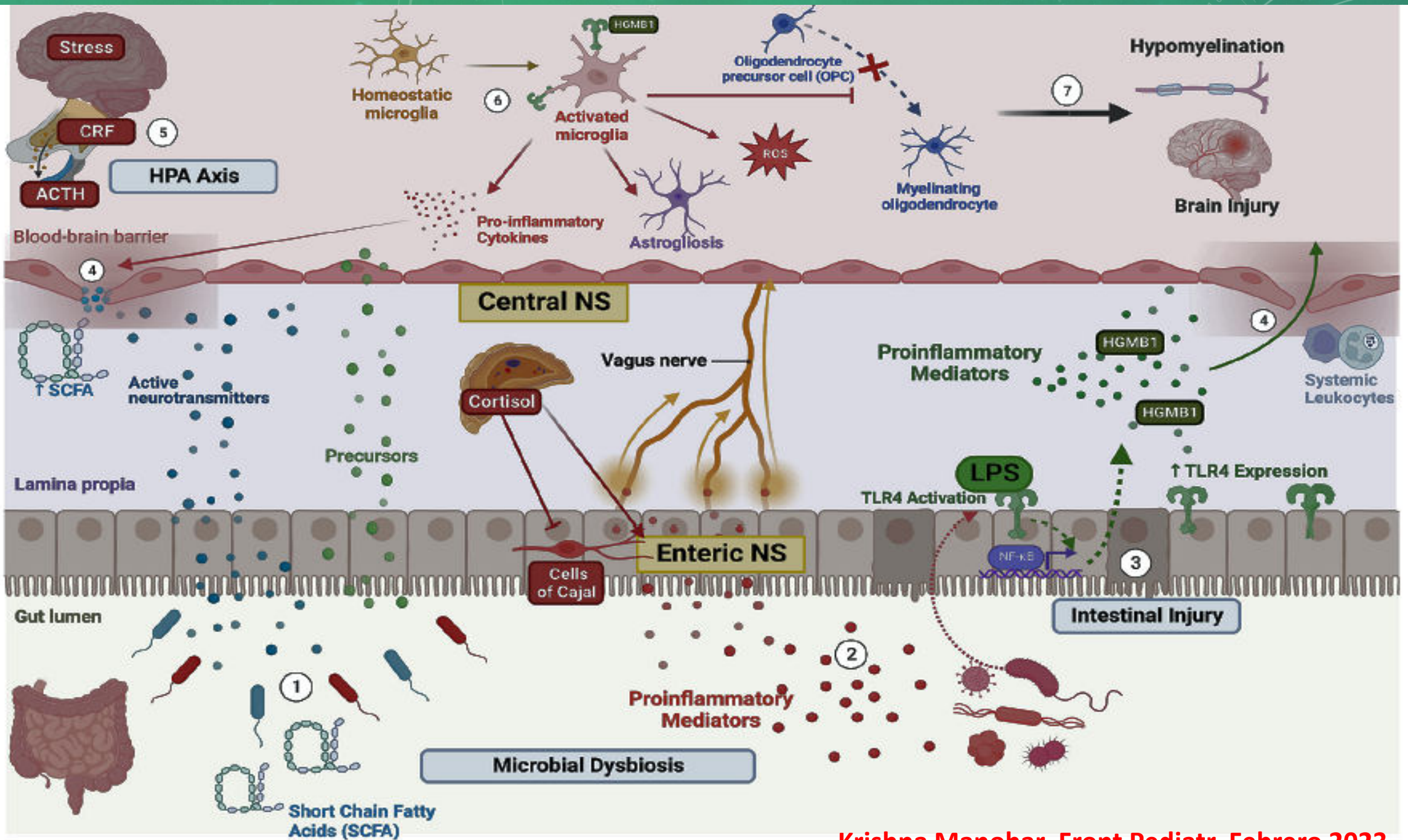
**Neutrófilos**



**M. Klinke Front Pediatr. 2023**

**Trampas extracelulares de neutrófilos o NETs : malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas las que inmovilizan a microbios entre agentes antimicrobianos, como mieloperoxidasa, elastasa, proteinasa 3, catepsina G, lactoferrina, triptasa y gelatinasa, entre otros.**







# Clínica

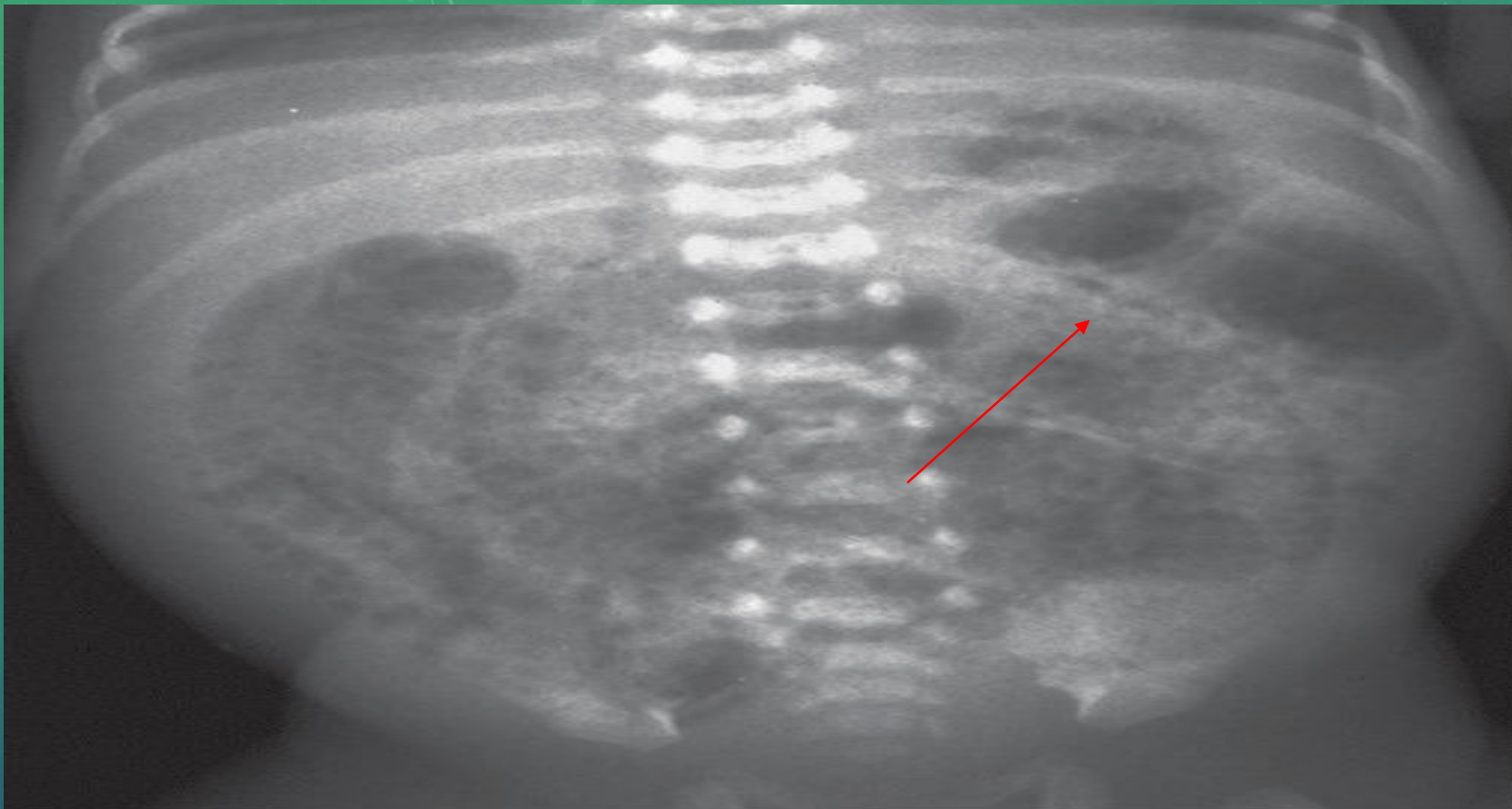
The background features a vertical gradient from light green at the top to dark blue at the bottom. It is populated with numerous small, glowing blue particles. On the right side, there are several technical diagrams: a large circular gauge with numerical markings from 80 to 200, a smaller circular diagram with concentric lines, and a dashed circular arrow pointing clockwise. In the bottom left corner, there are partial views of circular diagrams with arrows.

A









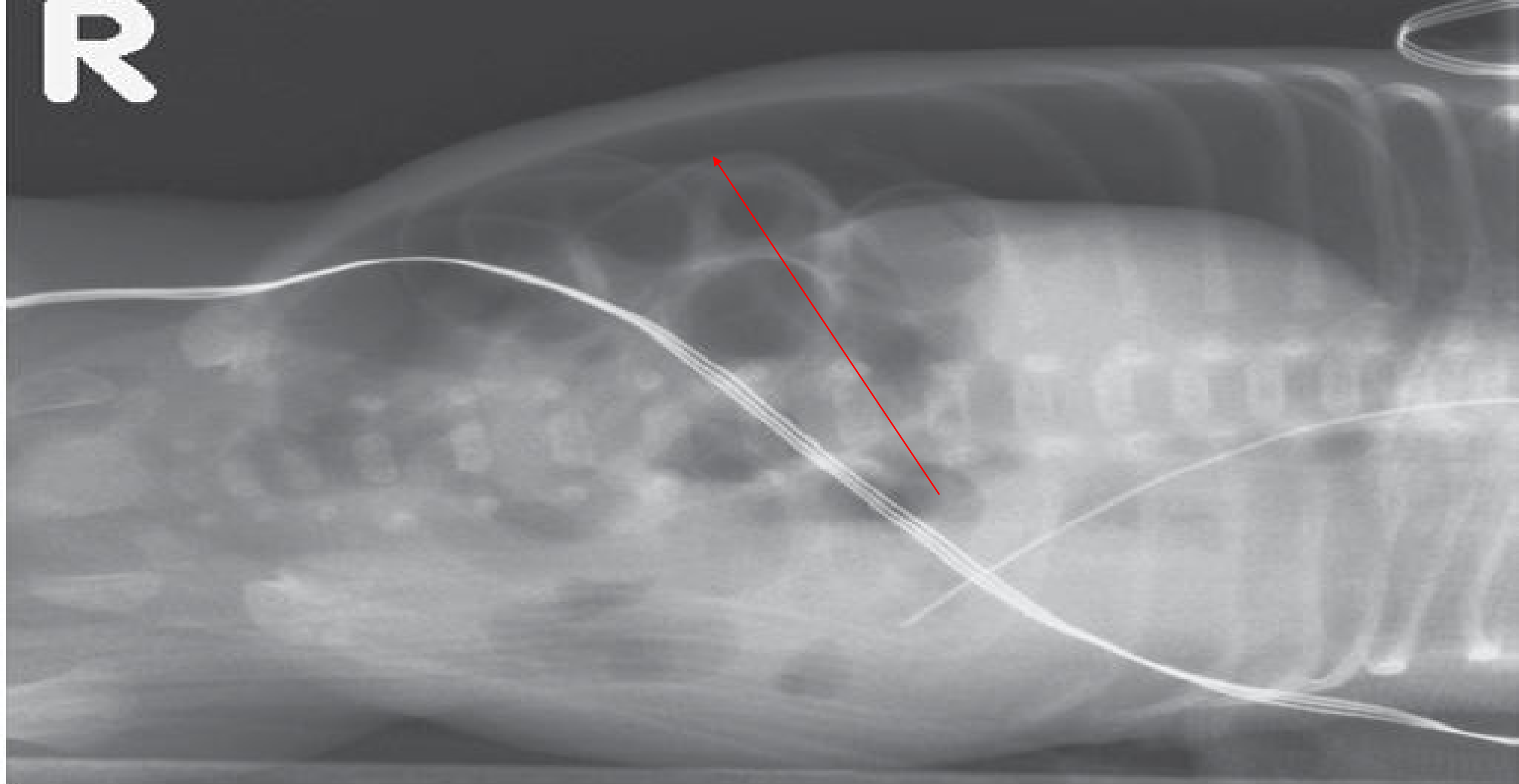
• **Fig. 38.29** Necrotizing enterocolitis with pneumatosis intestinalis.

## Neumatosis Intestinal



**Aire**

**Portal**



• **Fig. 38.31** Pneumoperitoneum. Lateral decubitus view of the abdomen. The free air is seen in the upper part of the abdomen.



## Criterios Bell

**Criterios de Bell modificados para ECN, clasifican la ECN en 5 etapas:**

**Etapas IA, IIA, IIB, IIIA y IIIB. ==> determinar la gravedad de la ECN en sus pacientes.**

**Los estadios más altos se asocian con un peor pronóstico y peor morbilidad y mortalidad.**

Table 1 Modified Bell's criteria for NEC

Modified Bell's staging	Classification	Systemic signs	Gastrointestinal signs	Radiographic findings
Stage IA	Suspected NEC	Temperature instability, lethargy, apnea, bradycardia	Abdominal distension, feeding intolerance, increased residuals, emesis, heme occult positive stools	Mild ileus or intestinal dilation. Normal imaging is also possible.
Stage IB	Suspected NEC		The above findings + visible blood present in the stools	
Stage IIA	Confirmed NEC		The above findings + absent bowel sounds ± abdominal tenderness	Pneumatosis intestinalis, ileus and/or intestinal dilation
Stage IIB	Confirmed NEC	The above findings + metabolic acidosis and thrombocytopenia	The above findings + abdominal tenderness ± cellulitis of the abdominal wall	The above findings + hepatic portal venous gas ± ascites
Stage IIIA	Severe NEC Bowel is intact	The above findings + vital sign disturbances, respiratory failure,	The above findings + peritonitis + prominent abdominal distension and tenderness	The above findings + pneumoperitoneum
Stage IIIB	Severe NEC Intestinal perforation present	Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), neutropenia, and shock		

# NEC-T-Aid

## Necrotising Enterocolitis Treatment Aid

**Patient Hospital No:**  
**DOB:**  
**Gestational Age:**  
**Birth Weight:**  
**Gender:**

**Date:** **Time:**  
**Days of Life:**  
  
**Feed Type:**  
**Feed Volume:**

*To complete the form please input the numerical score awarded into the corresponding empty box (not just a tick). If a sign is not present please input a 0 (zero).*

General signs (changes within the last 12 hours)	Max score 2
Increased frequency of desats/bradys	1
Tachycardia (in the absence of inotropes)	1
Apnoea	1
Temperature instability	1
Sudden increase in ventilation settings	1


Abdominal signs	Max score 8
Worsening abdominal distension/discolouration	2
Abdominal tenderness	1
Increased aspirates >(33% of last feed), or >3.5ml single aspirate	1
Vomiting	1
Visible blood in the stool	1




**Bilious Aspirates****ONLY score if previously tolerating full feeds for 48 hours****4****Investigations****Max score 4****New/worsening Metabolic acidosis****1****New/worsening Metabolic changes  
(high lactate/high glucose/low sodium etc.)****1****WCC suggestive of sepsis****1****High/worsening CRP****1****Low/falling platelets****1**


**Abdominal X-ray\*****All relevant****Evidence of perforation****8****Evidence of pneumatosis****8****Evidence of peritoneal fluid****1****Bowel dilatation****1****Normal x-ray****Yes/No**


**\*Please see supporting document for further details****TOTAL SCORE**

Assessment	Signs	Score and Range		Management
		Max score	Range	
Normal/ dysmotility	Clinical abdominal investigations AXR	3	0 - 3	No need for Abx If feed intolerance: omit feeds as needed Monitor closely
Sepsis	Clinical abdominal investigations AXR	7	4 - 7	Abx as per local guideline (no need for Metronidazole) Feeds as appropriate
Suspected NEC or NEC alert	Clinical abdominal investigations AXR	10	8 - 10	Consider Triple Abx Consider NBM 48 hours Daily bloods Repeat AXR Re assess after 6hrs Inform Surgeons
Confirmed NEC	Clinical abdominal investigations AXR	11	>10	Triple Abx NBM 7 days Daily bloods Repeat AXR as appropriate Refer to surgeons

# Prevención

The background features a vertical gradient from light green at the top to dark blue at the bottom. It is decorated with faint, semi-transparent technical diagrams, including circular gauges with numerical scales (e.g., 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200) and arrows. A field of small, light-colored dots is scattered across the entire background, resembling a starry sky or a data visualization.

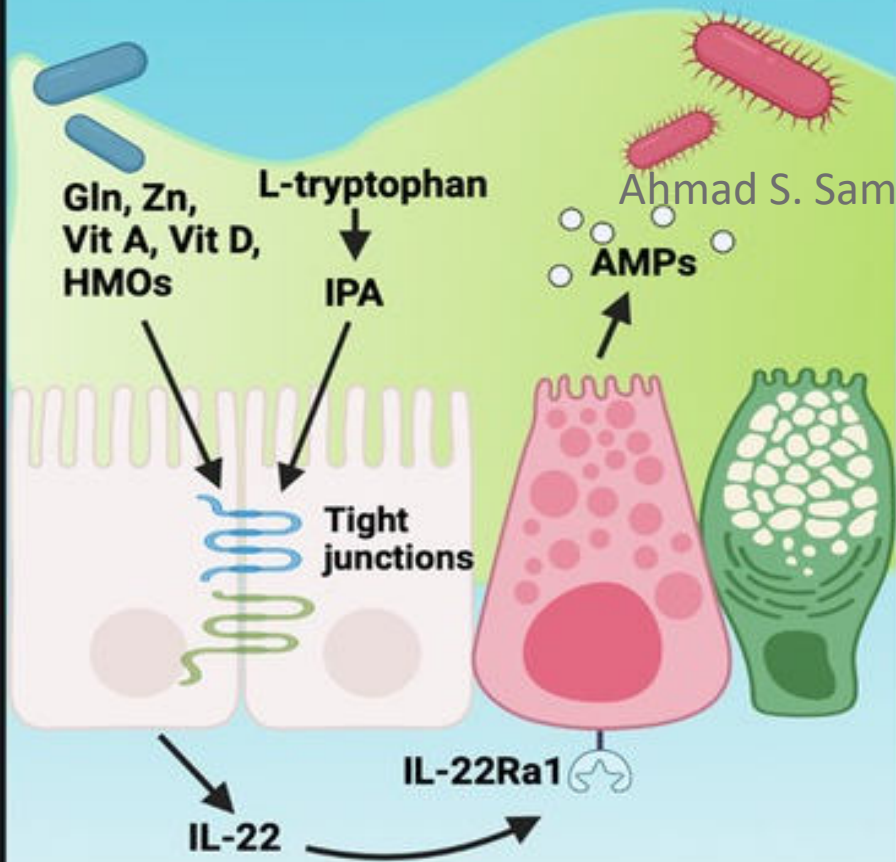


# Prevención

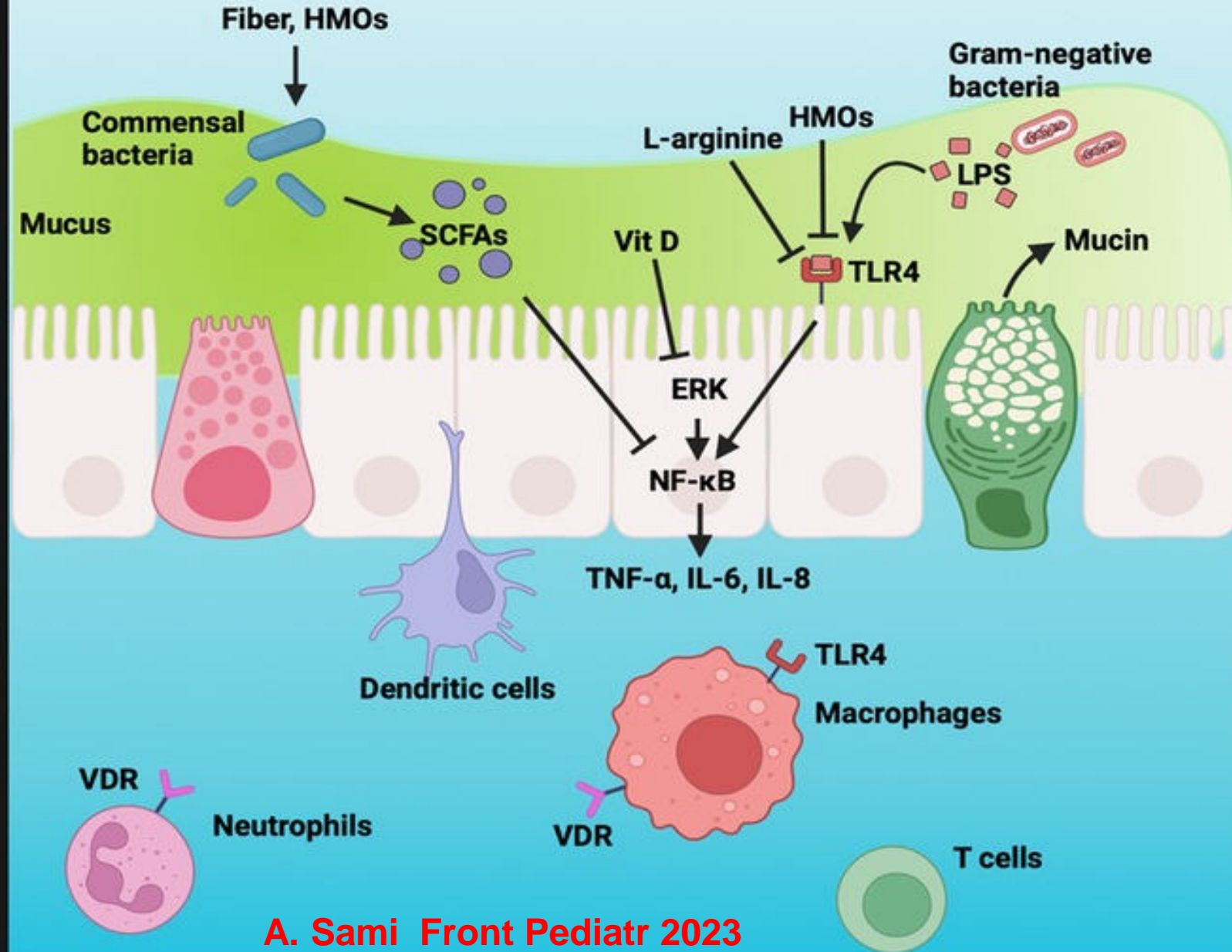
- **Uso de leche materna o de donante**
- **Protocolos SFR (Standardized Feeding Regimens)**
- **Probióticos.**
- **Lactoferrina**
- **Células madre**

# Gut Barrier Function

Leche materna



# Immune Response



A. Sami Front Pediatr 2023



## 1.- Leche materna humana

- LM es enfoque preventivo más eficaz para bajar aparición y gravedad de ECN
- LM previene ECN al inhibir la señalización de TLR4
- Hubo < riesgo de ECN entre grupos LM y LM mezclado con fórmula → LM
- Nivel de protección está directamente relacionado con cantidad de LM.
- Además, LM contiene inmunoglobulina A secretora) .



## 2.- Regímenes de alimentación estandarizados

- **Protocolos SFR → Reducción significativa incidencia de ECN en prematuros**
- **Stefanescu et al. encontraron reducción de ECN en prematuros al 6.8 % en comparación con 16,.7% en controles.**
- **Su SFR consistió en alimentación enteral temprana, estándares en avance y uso de LM incluyendo leche de donante.**

### 3.- Probióticos

- **Varias cepas de probióticos son eficaces en ensayos controlados aleatorios para prevenir la ECN en comparación con el placebo (Tabla 4).**
- **Revisión Cochrane 2014 examinó 24 ensayos controlados aleatorios y concluyó que probióticos podían prevenir ECN grave en prematuros.**
- **Los probióticos que contienen Lactobacillus solos o combinados con Bifidobacterium demostraron ser eficaces [150].**



**Table 1.** Differences in the Microbiome in Infants

**Term Infants**

- Increased biodiversity
- ↑ *Streptococcus* spp, Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp, bifidobacteria, and *Bacteroides* spp (7)(19)(20)

**Preterm Infants**

- Decreased biodiversity
- ↓ Bifidobacteria and *Lactobacillus*
- ↑ Multidrug-resistant organisms, gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumoniae*) and *Clostridium difficile*, and fungal overgrowth (17)(19)

**Infants with NEC**

- Decreased biodiversity
- ↓ Firmicutes and Actinobacteria
- ↑ Proteobacteria, *Clostridium* spp, *Klebsiella*, and other Enterobacteriaceae (21)(22)(25)



**Table 2.** RCTs Studying the Effects of Probiotic Administration on the Preterm Microbiome

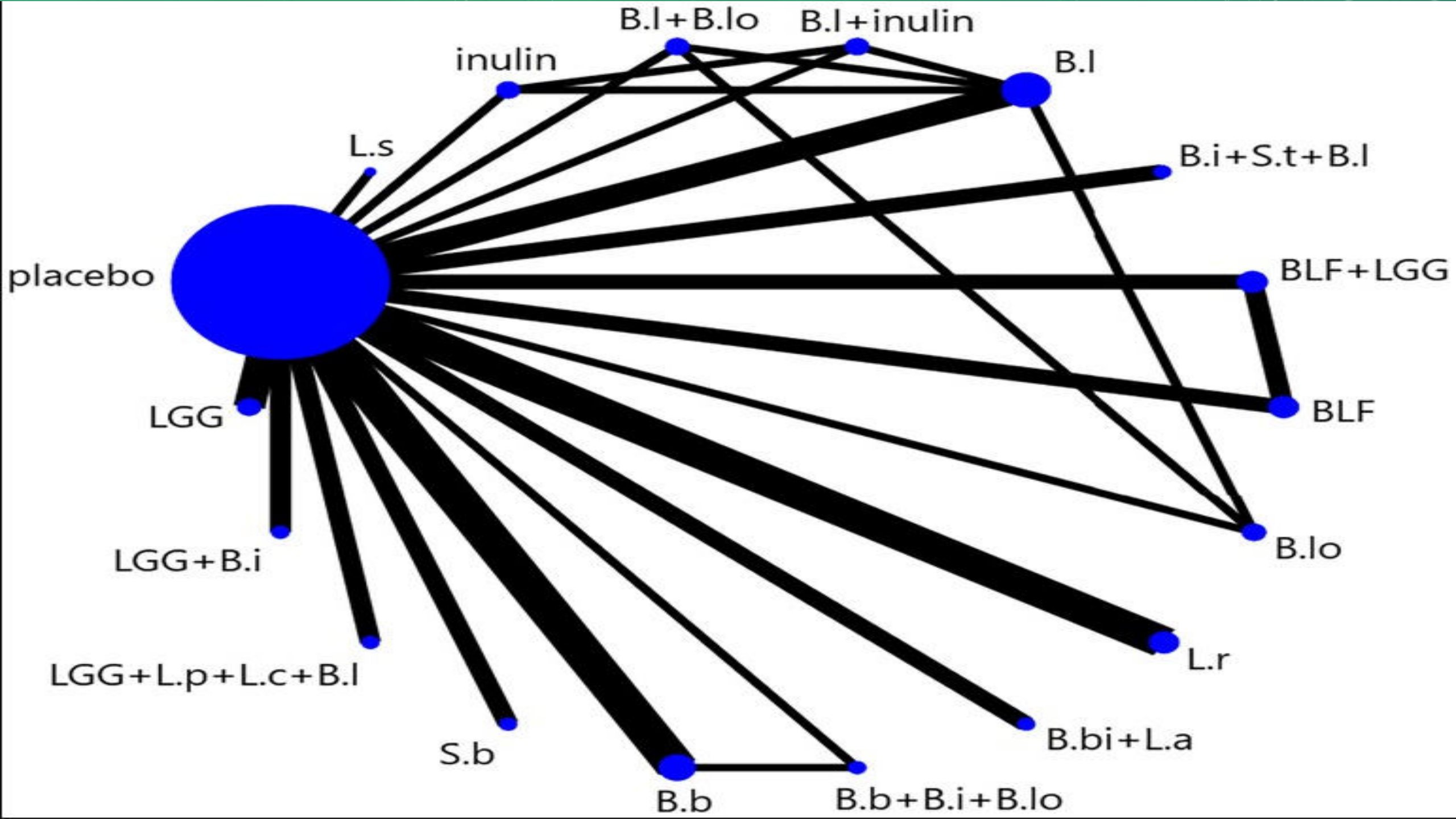
Study	Probiotic(s) Administered	Result
Chang et al, 2022 (29)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Probiotic group: ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Raoultella</i> , and <i>Lactobacillus</i> and ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> Placebo group: ↑ <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , and <i>Staphylococcus</i> (pathogenic microbes)
Alshaikh et al, 2022 (30)	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>B bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Probiotic group: ↑ <i>Bifidobacterium</i> and <i>Lactobacillus</i> and ↓ <i>Candida</i> vs placebo group
Hui et al, 2021 (31)	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium animalis</i> spp <i>lactis</i>	Probiotic group: ↑ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>B animalis</i> and ↓potential pathogens <i>Weissella</i> , <i>Veillonella</i> spp, <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , and <i>Chryseobacterium</i> vs placebo group
Plummer et al, 2018 (32)	<i>B longum</i> spp <i>infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , and <i>B animalis</i> subsp <i>lactis</i>	Probiotic group: ↑ <i>Bifidobacterium</i> and ↓ <i>Enterococcus</i> vs placebo group
Millar et al, 2017 (33)	<i>B breve</i>	No difference in the diversity or quality of the microbiome in probiotic vs placebo groups

RCT=randomized controlled trial.

**Table 4.** Meta-Analyses and Systematic Reviews on Probiotics for the Prevention of NEC

Study	Study Type	N	Results	Limitations
Sawh et al, 2016 (41)	Meta-analysis	38 RCTs; 10,520 infants	↓ Severe NEC most significant with multistrain probiotics ↓ All-cause mortality with single- or multistrain probiotics	Heterogeneity of organisms and dosing
Su et al, 2023 (42)	Meta-analysis	48 case-control studies, 4 cohort studies; 166,580 infants	↓ Risk of NEC with administration of any probiotics	High heterogeneity of studies
Beghetti et al, 2021 (43)	Network meta-analysis	51 RCTs; 10,664 infants	↓ NEC most significant with multistrain probiotics specifically including <i>Bifidobacterium</i> spp or <i>Lactobacillus</i> spp	Small sample sizes with specific strains tested High heterogeneity
Chi et al, 2021 (44)	Network meta-analysis	45 RCTs; 12,320 infants	↓ NEC and lower all-cause mortality specifically with <i>Lactobacillus</i> and/or <i>Bifidobacterium</i> + prebiotic	Few studies including infants with BW <1,000 g or GA <27 wks
Deshmukh and Patole, 2021 (45)	Systematic review and meta-analysis	30 observational studies; 77,018 infants	↓ NEC and ↓ all-cause mortality More significant with multi- vs single-strain probiotics	High heterogeneity of studies







## Confirmar seguridad de la administración de probióticos en prematuros

- Reportes sepsis/meningitis inducida por probióticos son muy raros.
- Metanálisis / 30 ECAs /18 países /21.008 prematuros solo 1 estudio → 3 casos no fatales de sepsis por probióticos.
- Revisión Cochrane 2020 > 10.000 pacientes → 0 casos de infección invasiva.
- Septiembre 2023, FDA publicó declaración “Riesgo enfermedad invasiva en prematuros que reciben probióticos” después de muerte de 1 prematuro con PN < 1.000 g que desarrolló sepsis por *Bifidobacterium longum*.

## Probiotic sepsis in preterm neonates—a systematic review

- European Journal of Pediatrics (2022) 181:2249–2262
  - **16 estudios con 32 casos de sepsis probiotic-related incluyendo 2 muertes en prematuros.**
  - Causa de Muerte : 1 no relacionada a probiótico y 1 sepsis por probiótico administrado no confirmada .
  - **Patogenia de sepsis por probiótico es más probable que se relaciones con translocación de cepa administrada a través de barrera intestinal.**
  - Perfusión intestinal (ej; sepsis, DAP hemodinámicamente significativo y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, cardiopatías congénitas), RCIU severo , Cirugía pos malformación gastrointestinal congénita.



## *Bifidobacterium longum* Bacteremia en 3 Prematuros extremos

290 prematuros extremos recibieron probióticos 2014–2015 in Norway  
Infloran; Laboratorio Specialità Igienico Terapeutiche, Mede, Italy) con  $10^9$   
*Lactobacillus acidophilus* y  $10^9$  *Bifidobacterium longum* .

3 pacientes : *B. longum* bacteremia

Emerging Infectious Diseases - September 2016



**Table.** Characteristics of 3 extremely preterm infants with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* bacteremia, 2015\*

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3
NICU	A	B	A
Sex	M	M	F
Date of onset	Apr	Jul	Sep
Gestational age, wk	24	23	24
Birth weight, g	730	500	697
Mode of delivery	Vaginal	Vaginal	Caesarean section
Apgar score at 1, 5, and 10 min after birth	4, 5, 5	Unknown, 0, 4	2, 2, 3
Reason for prematurity	Preterm rupture of membranes, maternal infection	Sudden preterm rupture of membranes, delivery not attended by healthcare personnel	Placental abruption
Age at onset of sepsis, d	8	12	46
Maximum CRP level, mg/L, $\leq 48$ h of symptom onset	147	25	242
Age at discharge, wk	40	41	43
Weight at discharge, kg	3.3	3.4	3.3
Bacterial culture medium and conditions	BacT/ALERT, † aerobic, 36°C	BACTEC Plus, † aerobic, 35°C	BacT/ALERT, † aerobic, 36°C
Bacterial growth in blood culture, d	2	3	2

\*Patients were given ½ to 1 capsule/day of oral probiotics (Infloran; Laboratorio Farmaceutico **Specialità Igienico Terapeutiche**, Mede, Italy) that contained  $10^9$  *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356) and  $10^9$  *B. longum* subspecies *infantis* (ATCC 15697). MICs (mg/L) for antimicrobial drugs tested were 0.016 for meropenem, 0.032 for ampicillin, 0.064 for penicillin, 0.064 for piperacillin/tazobactam, 0.250 for cefotaxime, 0.250 for clindamycin, 0.250 for vancomycin, and 4.000 for ciprofloxacin. All bacterial strains were inherently resistant to aminoglycosides. ATCC, American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA); CRP, C-reactive protein; NICU, neonatal intensive care unit.

†bioMérieux (Marcy l'Étoile, France).



## **Fatal Gastrointestinal Mucormycosis in a Premature Infant Associated with a Contaminated Dietary Supplement — Connecticut, 2014**

29 s gestación PN 1.400 grams ECN 1 semana postnatal. Laparotomía exploratoria : isquemia completa tracto gastrointestinal desde esófago a recto.

**Histopatología ciego resecado : infección micótica invasiva : mucormicosis**

**Suplemento dietario** , ABC Dophilus Powder Solgar, Inc., Leonia, New Jersey : Bifidobacterium lactis, Streptococcus thermophilus y Lactobacillus rhamnosus . **Hongo detectado Rhizopus oryzae.**

**Preferible usar cepas *Lactobacillus* or *Bifidobacterium* .**

**Otra estrategia para minimizer riesgo de sepsis por probióticos es no iniciar o detener suplementación probiótico durante episodio de LOS o NEC sospechadas o confirmadas dado que barrera intestinal puede estar comprometida → Translocación bacteriana.**



## WARNING REGARDING USE OF PROBIOTICS IN PRETERM INFANTS

**Subject: Risk of Invasive Disease in Preterm Infants Given Probiotics Formulated to Contain Live Bacteria or Yeast**

September 29, 2023

Dear Healthcare Provider:

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is providing important safety information to healthcare providers on the use of products containing live bacteria or yeast (commonly called probiotics) in preterm infants in hospital settings.

### **Risk of Invasive Disease with the Use of Probiotics in Preterm Infants**

- The FDA is warning that preterm infants who are given probiotics are at risk of invasive, potentially fatal disease caused by the bacteria or fungi contained in probiotics.
- A preterm infant, birthweight <1000 g, who was administered a probiotic, Evivo with MCT Oil (Infant Health), as part of in-hospital care, developed sepsis caused by the bacterium *Bifidobacterium longum* and subsequently died.
- Evivo with MCT Oil is a probiotic formulated to contain the live bacterium, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*.
- The FDA is investigating the death of this preterm infant. Genomic sequencing data demonstrate the bacterium that caused sepsis in this infant was a genetic match to the bacteria

## Variación por centro en uso de probióticos

- Hay uso cada vez mayor de probióticos . Vermont Oxford Network muestra que uso de probióticos en prematuros en EEUU aumentó de 12.1% a 16.0% de 2018 a 2020.
- Países europeos, uso probióticos en prematuros es mucho mayor (53,1%).
- Cepas más utilizadas , solas o combinadas, son *Bifidobacterium* spp y *Lactobacillus* spp y, < medida, *Saccharomyces* spp y *Streptococcus* spp .



## Recomendaciones actuales

- **En 2020, Asociación Estadounidense de Gastroenterología recomendó una combinación de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* .**
- **Comité Recién Nacidos de Academia Estadounidense de Pediatría de 2021 : evidencia actual no respalda uso rutinario de probióticos en prematuros.**
- **En 2023, Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica concluyó se puede recomendar *Lactobacillus rhamnosus* solo ( $1 \times 10^9$  UFC a  $6 \times 10^9$  UFC) o combinación de *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus* ( $3.0$  a  $3.5 \times 10^8$  UFC de cada cepa) siempre que se cumpla control de calidad del producto.**

## 4.- Lactoferrina

- La lactoferrina es principal proteína de suero de Leche materna.
- **Propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.**
- Hipótesis de que suplementación con lactoferrina podría prevenir ECN.
- **Enteral Lactoferrin in Neonates (ELFIN) - 2019 → ningún beneficio con lactoferrina en RN < 32 s gestación.**



## 5.- Terapia con células madre

- **Terapia celular → administración de células vivas para revertir procesos patológicos mediante reparación de células dañadas.**
- **Rol positivo en : ECN, prematuridad, displasia broncopulmonar, lesión cerebral de sustancia blanca y encefalopatía hipoxicoisquémica [170-175].**
- **Células madre mesenquimales (MSCs) (derivadas de líquido amniótico, médula ósea y células madre neurales entéricas neonatales ) .**

- **Zani et al. demostraron que células madre de líquido amniótico inyectadas en ratas inducidas con NEC mejoran función intestinal y sobrevida [178].**
- **Weis et al. inyectaron células madre derivadas de placenta en peritoneo de ratas inducidas con NEC ==> curación epitelial .**
- **En humanos, Akduman et al., observaron resultados prometedores post administración de MSC del cordón umbilical a 1 RN 37 s con ECN post cardioversión por taquicardia supraventricular .**
- **Terapia celular es costosa y existe riesgo de complicaciones inmunológicas (enfermedad de injerto contra huésped) .**
- **Se necesitan estudios clínicos para examinar el beneficio potencial de las MSC en bebés humanos con ECN.**



# Tratamiento

The background features a vertical gradient from light green at the top to dark blue at the bottom. It is populated with numerous small, glowing blue particles. On the right side, there are several technical diagrams: a large circular gauge with numerical markings from 80 to 200, a smaller circular gauge below it, and a dashed circular arrow in the bottom right corner. In the bottom left, there are partial views of circular arrows and a dashed line.

## Tratamiento de Nec

Reposo intestinal, antibióticos de amplio espectro, descompresión gástrica, monitorización estrecha, tratamiento del dolor y cuidados de apoyo.

**Antibióticos siguen siendo tratamiento principal de ECN por idea de que infección y cambios en microbiota tienen rol importante en desarrollo de ECN**

Hay grandes variaciones en regímenes y duraciones de antibióticos entre diferentes hospitales.



## 1.- Antibióticos en ECN

- Régimen más usado : ampicilina, gentamicina y metronidazol durante 10 a 14 días .
- Respaldo de guías de Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas y Sociedad de Infecciones Quirúrgicas .
- 
- Piperacilina/tazobactam es otro antibiótico utilizado para ECN .
- Clindamicina se receta con menos frecuencia para tratar la ECN.

Table 3 Commonly used antibiotics to treat NEC

Commonly used antibiotics to treat NEC	Type of antibiotic	Rationale
Ampicillin + gentamicin	Ampicillin: synthetic penicillin Gentamicin: aminoglycoside	Broad spectrum Gram-positive and Gram-negative coverage
Ampicillin + gentamicin + metronidazole [113]	Metronidazole: antibacterial and anti-protozoal agent	The addition of metronidazole provides anaerobic coverage [129]
Piperacillin/tazobactam	Beta-lactam + beta-lactamase inhibitor	Broad spectrum anaerobic, gram-positive bacteria and antipseudomonal coverage [12]
Vancomycin	Tricyclic glycopeptide antibiotic	Added if there is suspicion for MRSA or ampicillin-resistant <i>Enterococcus</i> species
Cefotaxime + meropenem	Cefotaxime: cephalosporin Meropenem: carbapenem	Broad spectrum anaerobic, gram-positive, Gram-negative, and antipseudomonal coverage



## Administración racional de Antibióticos (Stewardship)

- Antibióticos tienen efectos secundarios dañinos si se usan inadecuadamente  
→ aumento de resistencia a antibióticos y el riesgo de ECN.
- Centros para Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) crearon programas exitosos de MC en administración de antibióticos .

- Pace y cols. en Nemours Children's Hospital : MC (gestión antimicrobianos) para reducir duración antibióticos y uso piperacilina-tazobactam en ECN.
- **Antimicrobianos para ECN basada en criterios de Bell → ampicilina y gentamicina y duración más corta tratamiento fueron efectivas para tratar ECN**

A. Gawron Pediatric Drugs Marzo 2024



Table 2 Suggested treatment based on the modified Bell's criteria

Modified Bell's staging	Suggested treatment
Stage IA	Ampicillin + gentamicin for 48 h
Stage IB	
Stage IIA	Ampicillin + gentamicin for 5–10 days
Stage IIB	
Stage IIIA	Ampicillin, gentamicin, and metronidazole for 5–10 days
Stage IIIB	Piperacillin/tazobactam for 5–10 days

## Models for Studying NEC

### In vivo:

- Mice
- Rats
- Pigs
- Rabbits

### In vitro:

- Cell lines:
  - Caco2, HT29, IEC6, IEC18, FH74 Int, H4
- Enteroids
- Transwell cultures
- Gut-on-a-chip

## Potential Treatment Strategies

### Cytokines:

- IL-22
- IL-37

### Receptors:

- TLR4 inhibitors
  - AhR activators
- TLR-13

### Other:

- Stem cell therapy
  - Probiotics
  - Surgery
  - FMT

Microbiota fecal

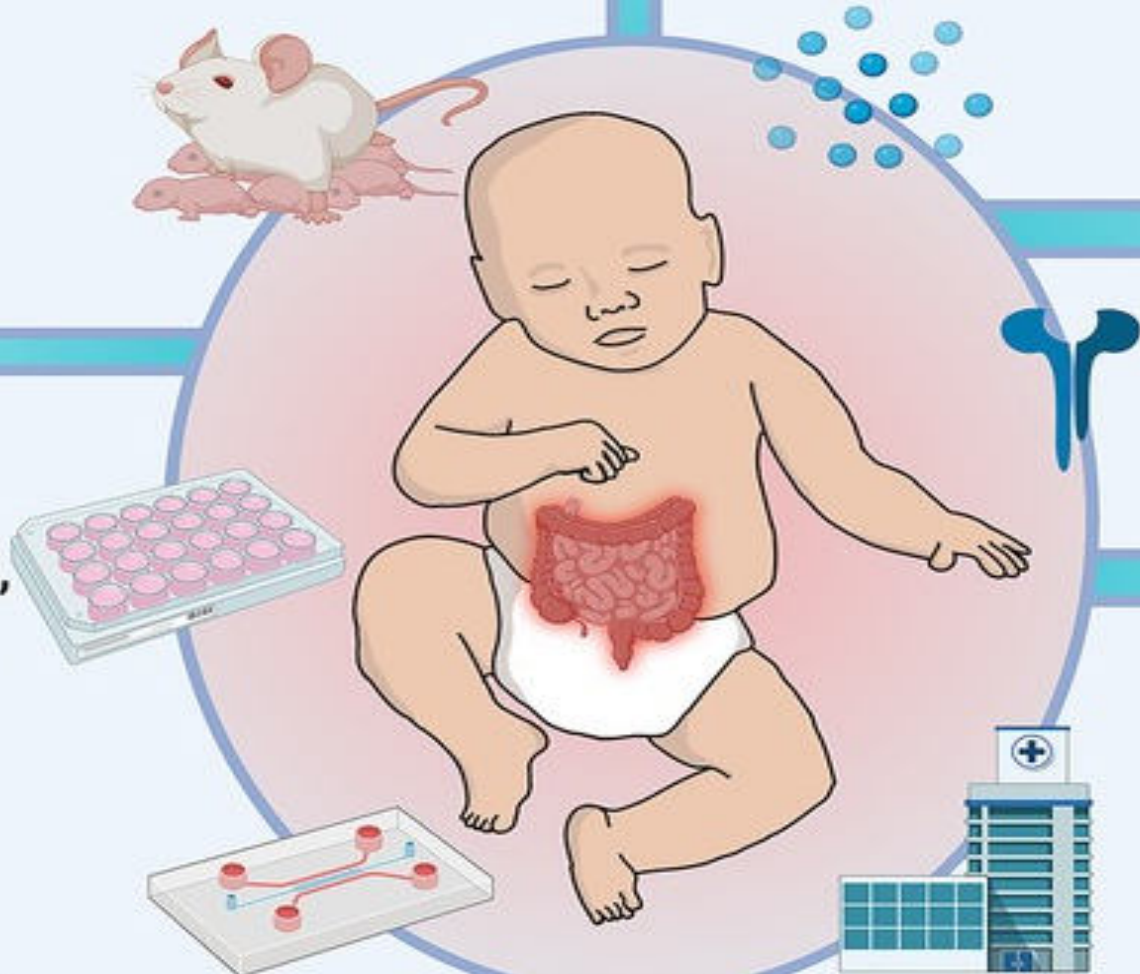
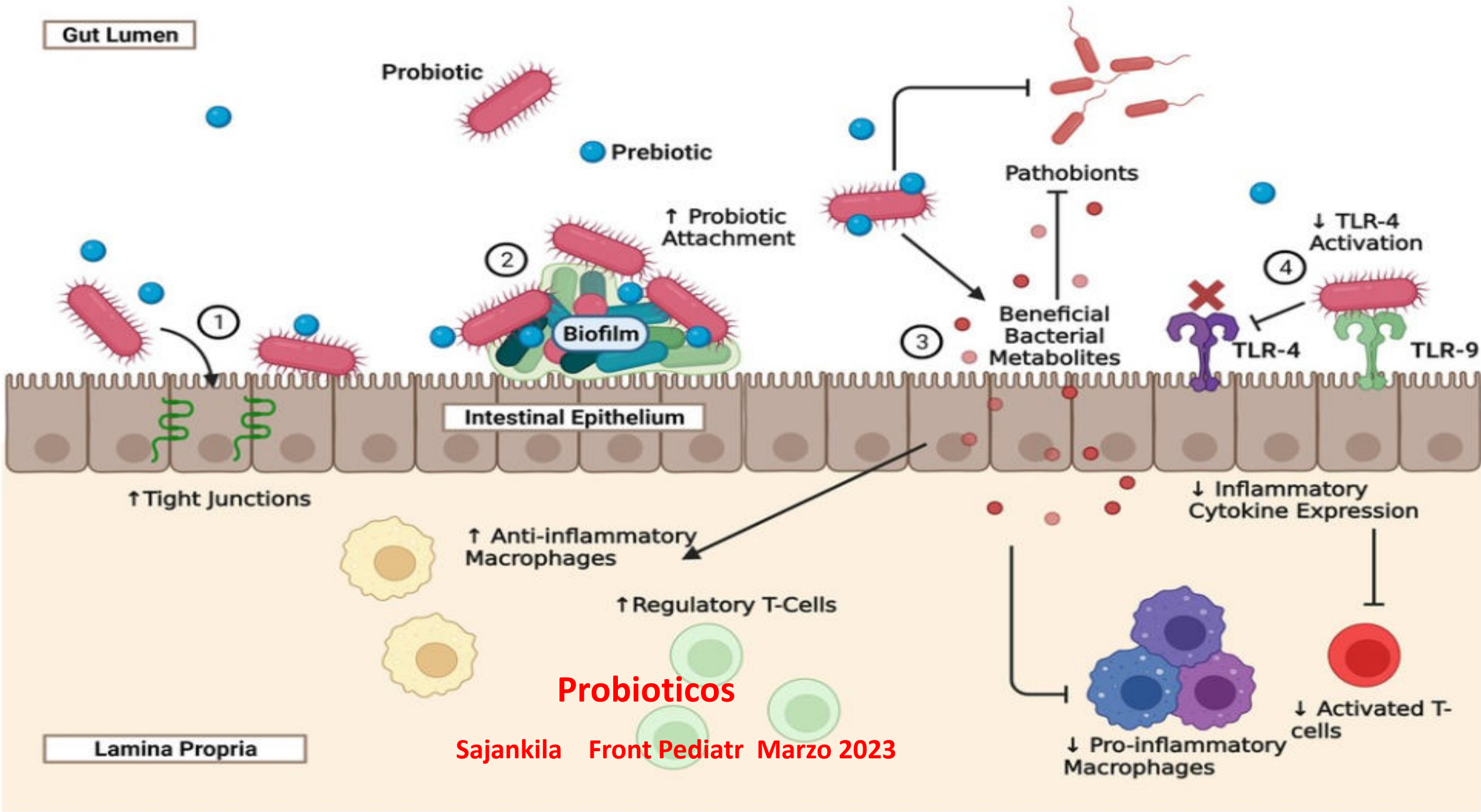




Table 2. Therapeutic and preventative factors in necrotizing enterocolitis.

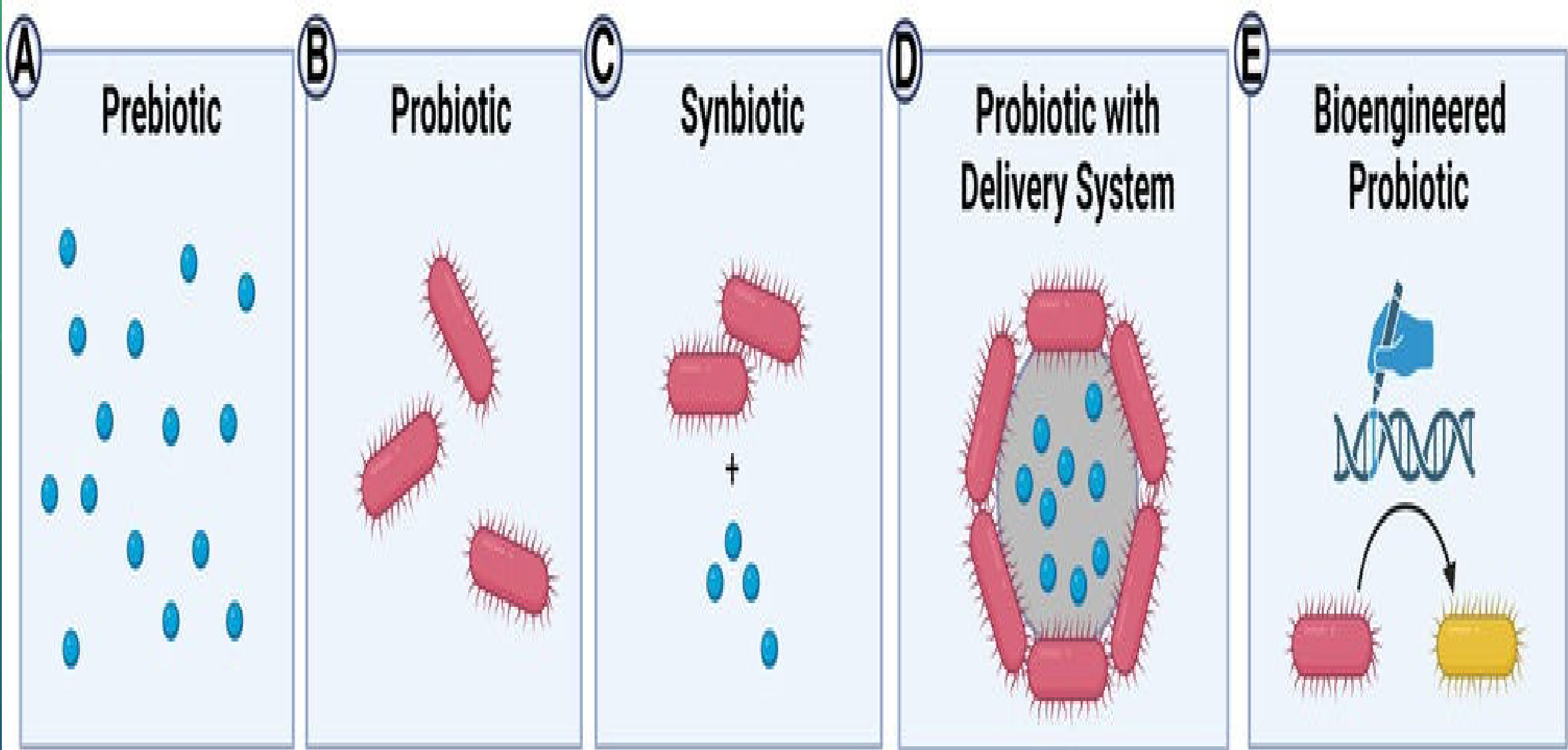
(in addition to antibiotics, gut rest, intravenous nutrition)

Treatment	<i>Mechanism</i>	<i>Evidence</i>
Breast milk, HMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of TLR4 on the intestinal mucosa</li> <li>● Modulation of microbiota and immune modulation</li> <li>● ↑ mucin production</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduce TLR4 signaling → ↓ inflammatory response</li> <li>● ↓ intestinal permeability</li> <li>● ↑ TJ</li> <li>● ↑ absorption</li> </ul>
Probiotics	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Multiple studies show ↓ NEC morbidity and mortality</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduction of severe NEC</li> <li>● Reduced TLR4 signaling</li> <li>● Probiotic DNA leads to ↑ TLR9 → ↓ TLR4</li> <li>● Reversal of FOXP3+Treg reduction</li> <li>● ↓ intestinal permeability</li> <li>● ↑ TJ</li> </ul>
Amniotic fluid/exosomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Development and maturation of fetus</li> <li>● ↓ Tissue injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ TLR4</li> <li>● ↓ cytokines</li> <li>● ↑ TJ proteins</li> </ul>



Sajankila Front Pediatr Marzo 2023





Sajankila Front Pediatr Marzo 2023

Key: ● Prebiotic    🦠 Standard Probiotic    🦠 Bioengineered Probiotic    ◉ Dextranomer Microspheres (DM)

## Manejo del dolor

- **Estudio de encuesta de 2023 Ten Barge et al. examinó las prácticas de manejo del dolor en las UCIN principalmente en Europa [107].**
- **Más comunes : paracetamol, morfina, fentanilo, midazolam, sufentanilo y ketamina . Paracetamol, morfina y fentanilo prescritos con > frecuencia.**
- **Existe variabilidad significativa en manejo del dolor entre diferentes instituciones y necesidad de pautas de manejo del dolor ECN .**



## Conclusiones y direcciones futuras

- **Proyectos Gestión de calidad de antimicrobianos y Leche Materna**
- **Probióticos han tenido resultados positivos en prevención de ECN en numerosos RCTs** . Considerar reciente advertencia de FDA y variabilidad entre cepas de probióticos, duración y dosis.
- Otra estrategia para reducir ECN es retrasar pinzamiento del cordón
- **Terapia celular en ECN ha tenido resultados prometedores en estudios con animales, pero estudios en RN humanos actualmente son limitados.**

# NEOREVIEWS QUIZ Abril 2024

3. NEC can be severe and life-threatening, with a mortality rate of up to 30% of cases. In addition, NEC is associated with significant long-term morbidities, including an adverse impact on neurodevelopmental outcomes. As such, several evidence-based approaches have been established to decrease the incidence of NEC in preterm infants. Which of the following statements regarding strategies to decrease the incidence of NEC in preterm infants is incorrect?

A. Limiting enteral feeding during packed red blood cell transfusion.

B. Avoidance of acid blockers.

C. Delayed cord clamping.

D. Adherence to a standardized feeding guideline.

E. Exclusive human milk–based diet.



# Servicio de Neonatología

## Hospital de Puerto Montt

[Salud infantil](#)[Prematuro](#)[Matrernería](#)[Reuniones](#)[Curso Pt](#)

### Bienvenidos a nuestra Pagina

Página web dedicada a educación continua en Neonatología con reuniones clínicas, protocolos, revisiones, artículos científicos de neonatología.



Esperamos contar con la colaboración de todos los Profesionales dedicados a la Neonatología.

Importante: la información contenida en este sitio está dirigida a complementar, no a reemplazar las indicaciones otorgadas por su pediatra.

### Inteligencia artificial

#### Temas actuales

[Seguimiento Sochipe](#)[Vacunas](#)[Pasos Lactancia Materna exitosa](#)[Banco de leche para Chile](#)

#### Links neonatales

<http://www.e-lactancia.org>[Lactmed](#)[Neonatal research](#)[Otros links neonatales](#)

#### Protocolos

- [Protocolos Clínicos](#)
- [Protocolos de Matrernería](#)
- [Procedimientos](#)
- [Premie Bilirecs/Peditools](#)
- [Equipos](#)

<a href="#"><u>Indice</u></a>		<a href="#"><u>Neopágina 2023</u></a>	
<a href="#"><u>Portafolios de Neonatología</u></a>		<a href="#"><u>Posicionamiento catéteres en Neonatología</u></a>	
<a href="#"><u>Enfermedad Déficit Surfactante</u></a>		<a href="#"><u>Monitorización de Oximetría regional</u></a>	
<a href="#"><u>Calidad y Prematuridad</u></a>		<a href="#"><u>Vademecum</u></a>	
<a href="#"><u>Padres</u></a>	<a href="#"><u>Webs</u></a>	<a href="#"><u>Leche humana</u></a>	<a href="#"><u>Fórmulas Láctea</u></a>

[Turnos Neo](#)[Renacen](#)[Tutorial Alpar](#)[Guías Clínicas](#)[Temas](#)[Laboratorio](#)

## Indice Páginas Webs

Diciembre 2022

<a href="#">Anexos seguimiento del prematuro</a>	<a href="#">Reanimación neonatal</a>
<a href="#">Calidad 2023</a>	<a href="#">Reuniones clinicas</a>
<a href="#">Cuidados del prematuro</a>	<a href="#">Revisiones bibliográficas</a>
<a href="#">Guías de practica clínica</a>	<a href="#">Seminarios de Neonatología</a>
<a href="#">Internado de Pediatría USS</a>	<a href="#">Seminarios de Pediatría</a>
<a href="#">Investigación en Pediatría</a>	<a href="#">Subespecialidades neonatales</a>
<a href="#">Módulos neonatales</a>	<a href="#">Vademecum</a>
<a href="#">Palivizumab</a>	<a href="#">Videos educativos</a>
<a href="#">Portafolios</a>	<a href="#">Virus Sincicial respiratorio</a>
<a href="#">Postgrado de Pediatría USS</a>	<a href="#">Ventilación mecánica neonatal</a>
<a href="#">Prematuros</a>	
<a href="#">Protocolos</a>	



34.9K views

46 authors

12 articles



EDITORIAL

06 November 2023

## Editorial: Recent advances in our understanding of NEC pathogenesis, diagnosis, and treatment

Misty Good and Minesh Khashu

Editorial on the Research Topic

Recent advances in our understanding of NEC pathogenesis, diagnosis, and treatment

Necrotizing enterocolitis is a leading cause of death among premature infants, and despite

research spanning over six decades, the pathogenesis is still not completely understood. The onset of NEC can be rapid and unpredictable, with clinical signs such as abdominal distension and bloody stools,

About



Necrotizing enterocolitis is a major cause of mortality and morbidity in newborns, especially those born preterm. The pathogenesis of NEC has intrigued the neonatal medical and surgical community for over 60 years. Significant strides...

[view more](#)

Download ebook

[PDF](#) | [EPUB](#)



# Referencias

- 1.- Necrotizing enterocolitis: approaches of disease pathogenesis. D. Singh Front. Pediatr., Enero 2023
- 2.- Neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis. M Klinke . Front. Pediatr., March 2023
- 3.- Role of human milk in preventing necrotizing enterocolitis. A. Sami. Front. Pediatr., Junio 2023
- 4.- Current and future methods of probiotic therapy for NEC. N. Sajankila. Front. Pediatr., March 2023
- 5.- Probiotics to prevent NEC : A network meta-analysis. K. Zhou. Front. Pediatr., March 2023
- 6.- Recent advances in surgical approach of NEC. G. Bethell. Front. Pediatr., July 2023
- 7.- State of the machine learning and artificial intelligence in NEC. S. McElroy . Front. Pediatr., May 2023
- 8.- Pathogenesis of neurodevelopmental impairment in NEC . K. Manohar. Front. Pediatr., Febrero 2023
- 9.- Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis. A. Cuna . Front. Pediatr., Febrero 2023
- 10.- Identification of serum biomarkers for NEC . S.Mackay. . Front. Pediatr., May 2023
- 12.- Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. Johannes Duess Gut Microbes 2023





**FIN**

**¡ Gracias por su atención !**

**EOH?PM**