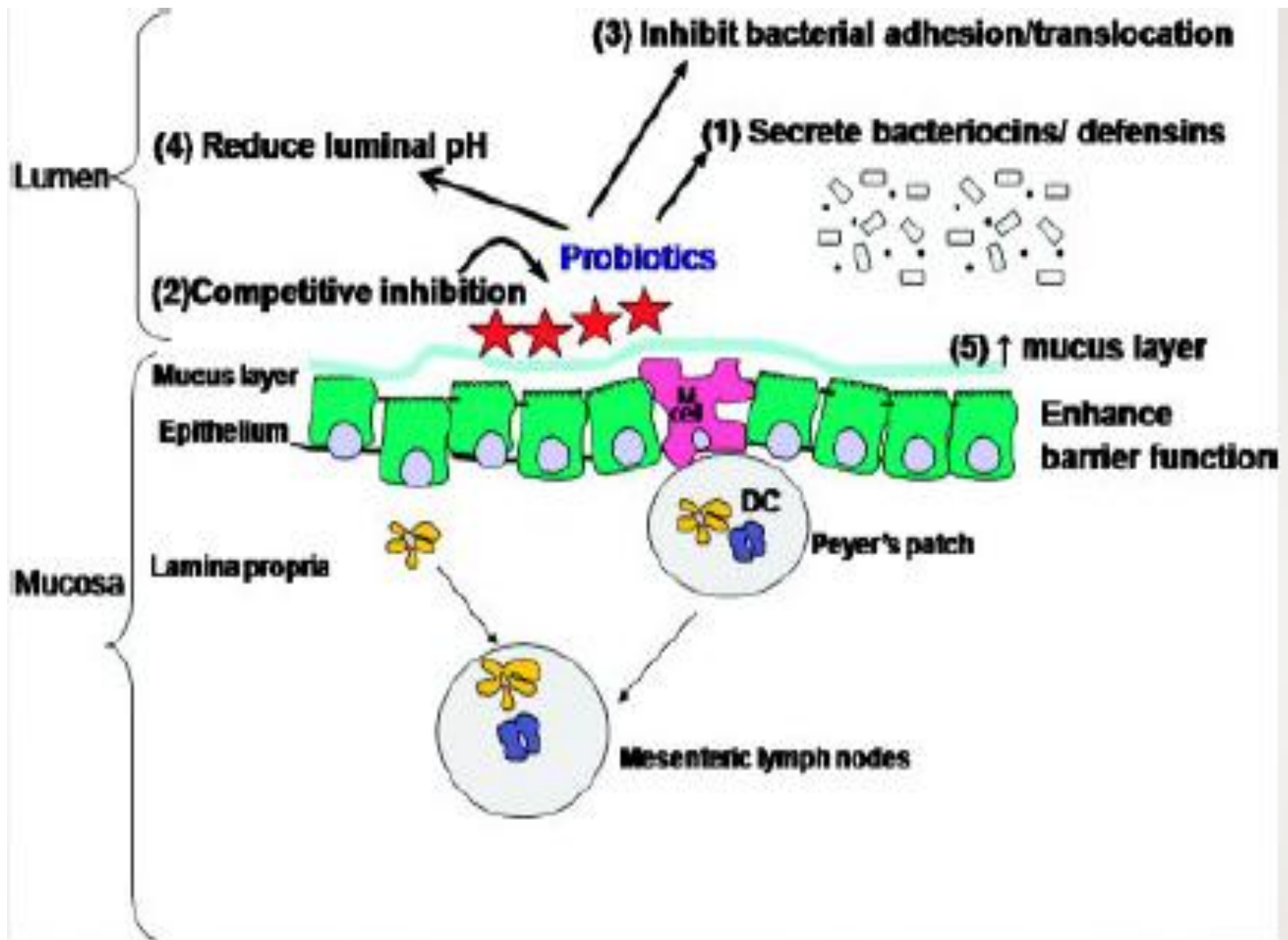


Efectos clinicos de probioticos en Neonatologia

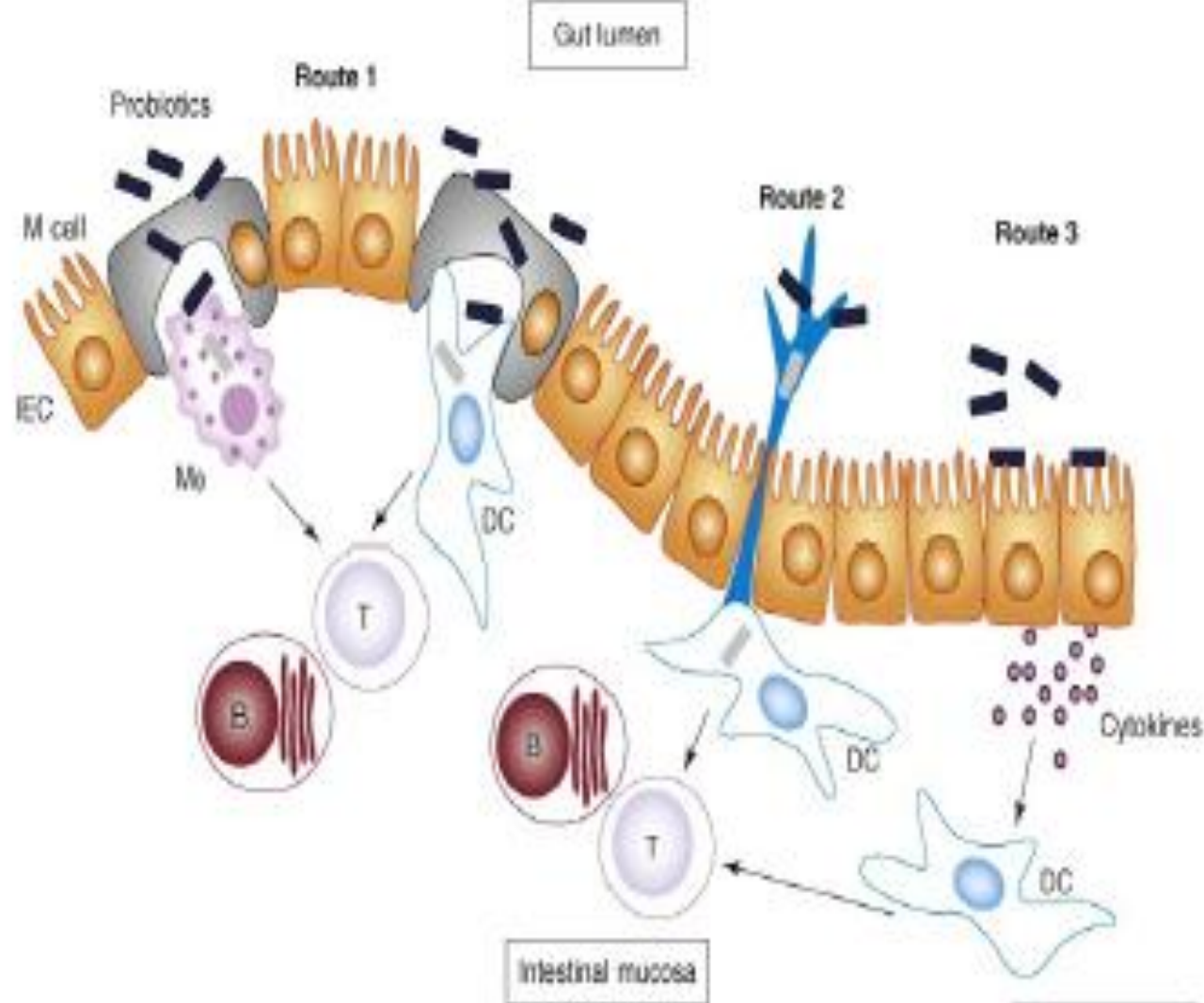
Dra Patricia Mena

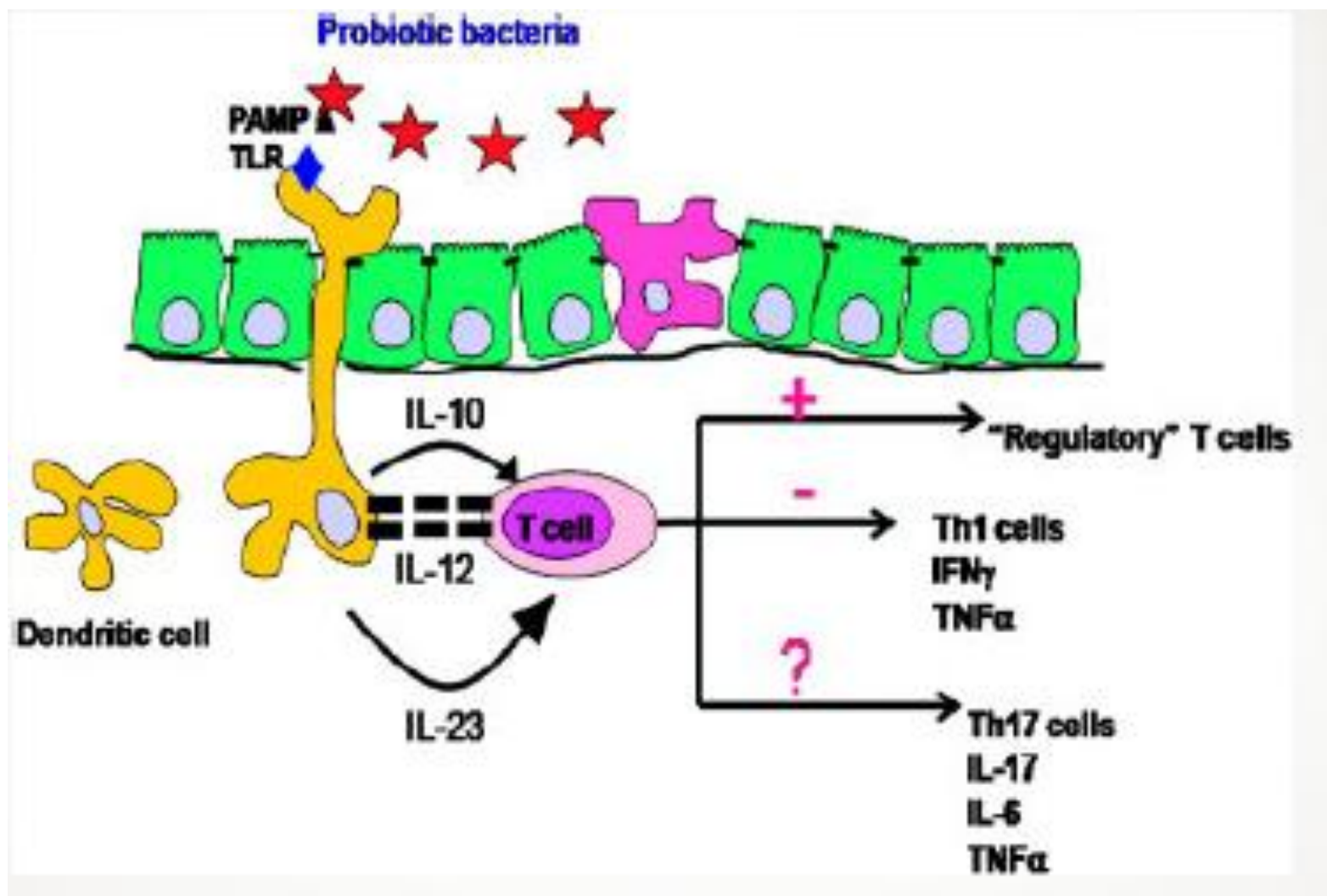
Hospital Dr Sotero del Río
Profesor Asociado Adjunto PUC

Probiotics e intestino



Hypothetical pathways by which probiotics trigger and modulate immune function in the gut





Efecto clínico de probiótico

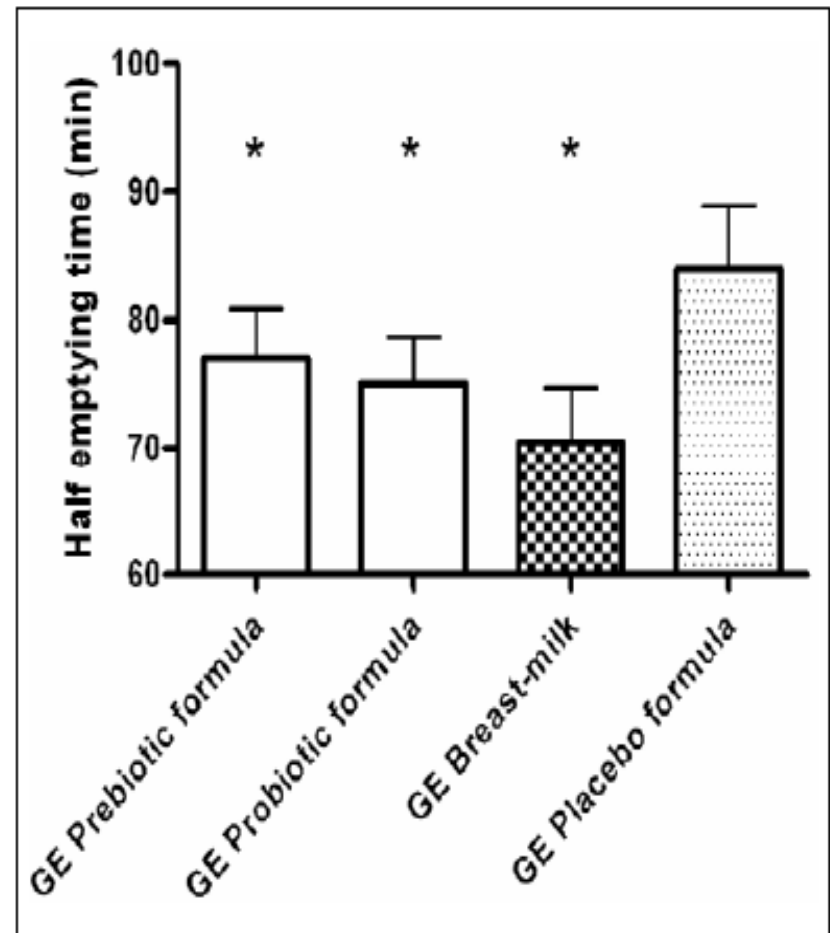
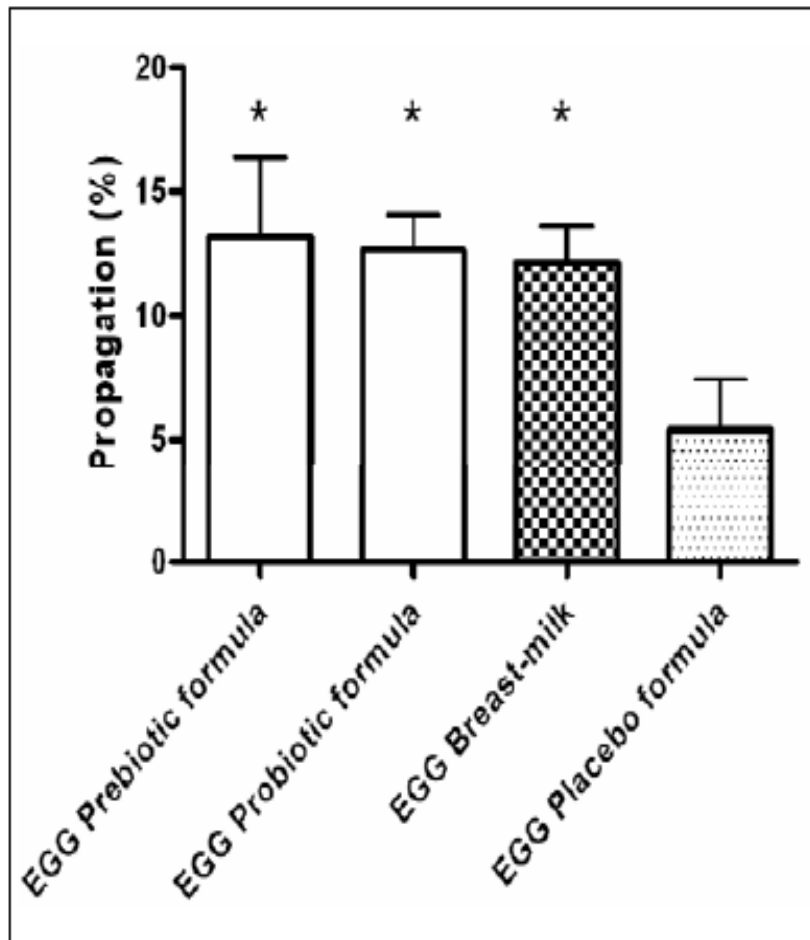
- Influyen
 - Tipo de parto – colonización
 - Tipo de alimentación
 - Parenteral
 - Fórmula con prebiótico
 - Leche materna
 - Tratamiento antibiótico
 - Tipo de probiótico
 - Flora local

Efectos clínicos de probiótico en prematuro

- Flora intestinal
- Inflamación intestinal
- Tolerancia alimentaria
- Sepsis tardía
- Sepsis por hongos
- Duración nutrición parenteral
- Enterocolitis Necrotizante
- Enterocolitis quirúrgica
- Muerte
- Duración de hospitalización
- Crecimiento
- Desarrollo

Probióticos y prebióticos en motilidad gastrointestinal

Indrio, J Physiol Pharmacol, 2009;60:27-31



Estudio Bogotá/ Colombia

Hoyos AB. Int J Infect Dis 1999;3:197-202

- 1237 RN
- *L acidophilus* 2×10^8 y *B Infantis* 2×10^8
- Durante la hospitalización
- Enrolados todos los RN en 1 año
- Peso < 1500 gr < 10 % de los RN
- Incidencia de ECN 3% con trat probiótico
(previo 6,6% de 1282 RN)
- Mortalidad reducida a la mitad
(14 vs 35 RN)

Probióticos en prevención de ITU, sepsis, ECN

Dani Biol Neonate 2002;82:103-8

- Lactobacillus GG
- RN < 1500 gr o < 33 sem
- Leche materna 63%

• .	<u>Probiotico</u>	<u>Placebo</u>
• N	295	290
• PN g	1325	1345
• EG sem	30,8	30,7
• ITU	3,4	5,2
• Sepsis	4,7	4,1
• ECN	1,4	2,8
• Mas de 2 AB	52	51

Probioticos en ECN en MBPN

Bin Num J Pediatr 2005;117;192-6

- S thermophilus, B infantis, B Bifidos
- < 1500 g

	<u>Probiotico</u>	<u>placebo</u>	
• n	72	73	p
• Aliment ent T ds	14,6	17,	0,13
• ECN %	4	16,4	0,03
• Estado Bell x	1,33	2,33	0,005
• Muerte x ECN n	0	3	ns
• Muerte o ECN n	6	17	0,02

Probioticos reduce ECN en MBPN

Lin Pediatrics 2005; 115:1-4

- Alimentados con Leche materna
- Infloran: L acidofilo, B infantis
- Menores de 1500 g

		<u>Probiotico</u>	<u>Placebo</u>	
•	.			
•	n	180	187	p
•	Muerte %	3,9	10,7	0,009
•	ECN ≥ 2 %	1,1	5,3	0,04
•	Sepsis %	12,2	19,3	0,03

Probióticos en el MBPN

Estudio controlado, aleatorizado

Rougé, Am J Clin Nutr 2009; 89:1828-35

94 pacientes

Bifidobacterium longum BB536

Lactobacillus ramnossus GG

Evalúan tolerancia alimentaria

Todos con leche materna

Sin diferencias

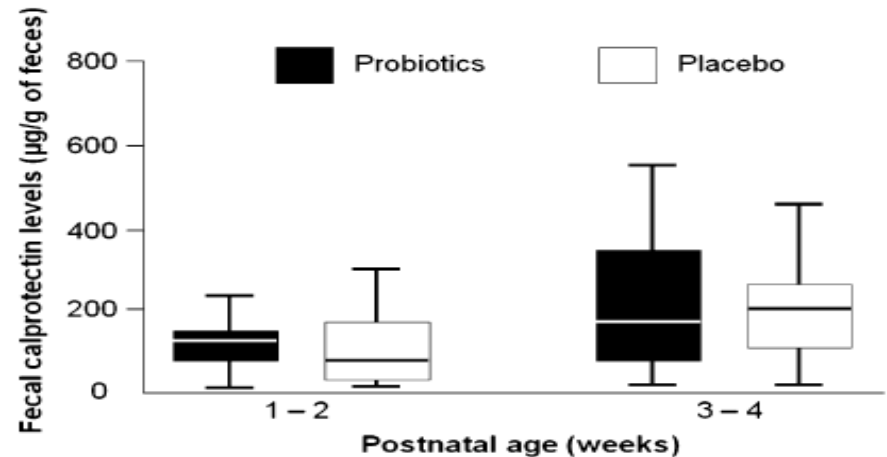
Mayores de 1000 g

16 (13-20)

19 (15-26)

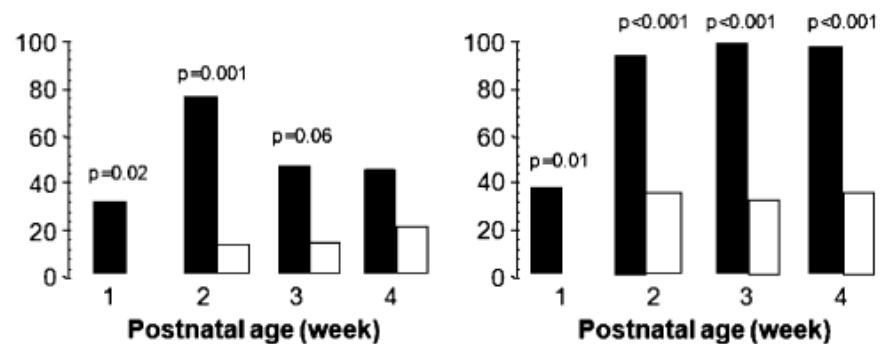
Menores de 1000 g

NO COLONIZADOS



Bifidobacteria

Lactobacilo



Probióticos en el MBPN

Estudio controlado, aleatorizado

Rougé, Am J Clin Nutr 2009; 89:1828-35

. Grupo mayor de 1 K

	<u>Probioticos</u>	<u>Placebo</u>	
• N	29	27	p
• Ds enteral T			
Nantes	13,5	23	0.007
Paris	16	16	
• Total	16	19	0.038

Probióticos en colonización intestinal por candida: sepsis tardía y evolución

Romeo J Perinatol 2011;31:63-69

- Lactobacilo reuteri 1x10
- Lactobacilo rhamnosus 6x10
- Control
- 249 menores de 2500 y < 37 sem
(56 menores de 1500 g)
- Desde primeras 72 horas hasta alta o 6 semanas

Probióticos en colonización intestinal por candida: sepsis tardía y evolución

Romeo J Perinatol 2011;31:63-69

	<u>L reuteri</u>	<u>L rhamno</u>	<u>Control</u>
• N	83	83	83
• Síntomas GI	3	29	36
• Leche hidrolizada	0	7	14
• Nut Parenteral	6,8	13	13,5
• Dias AB	3,4	5,8	6,9
• Infecc bacteriana	0	1	5
• Coloniz Hongos	6	9	19
• Infecc hongos	1	1	4
• Dias hospitaliz	17,8	26,9	31,3
• Score Neuro subN	10	13	21

Probióticos en colonización intestinal por candida: sepsis tardía y evolución

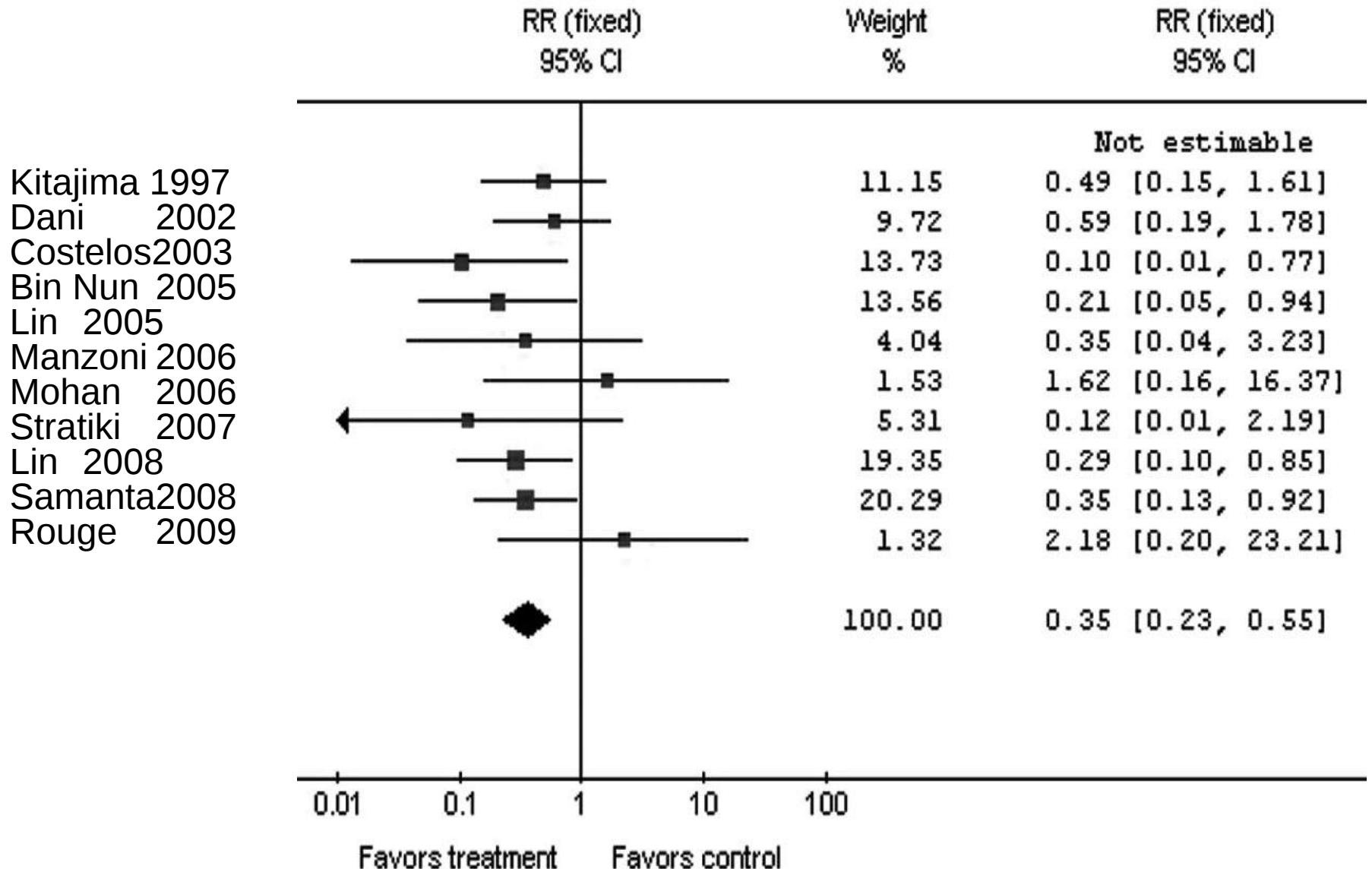
Romeo J Perinatol 2011;31:63-69

	<u>L reuteri</u>	<u>L rhamno</u>	<u>Control</u>
• N	83	83	83
• Síntomas GI	3	29	36
• Leche hidrolizada	0	7	14
• Nut Parenteral	6,8	13	13,5
• Dias AB	3,4	5,8	6,9
• Infecc bacteriana	0	1	5
• Coloniz Hongos	6	9	19
• Infecc hongos	1	1	4
• Dias hospitaliz	17,8	26,9	31,3
• Score Neuro subN	10	13	21

Metaanálisis

Probióticos y ECN

Deshpande Pediatrics 2010;125:921

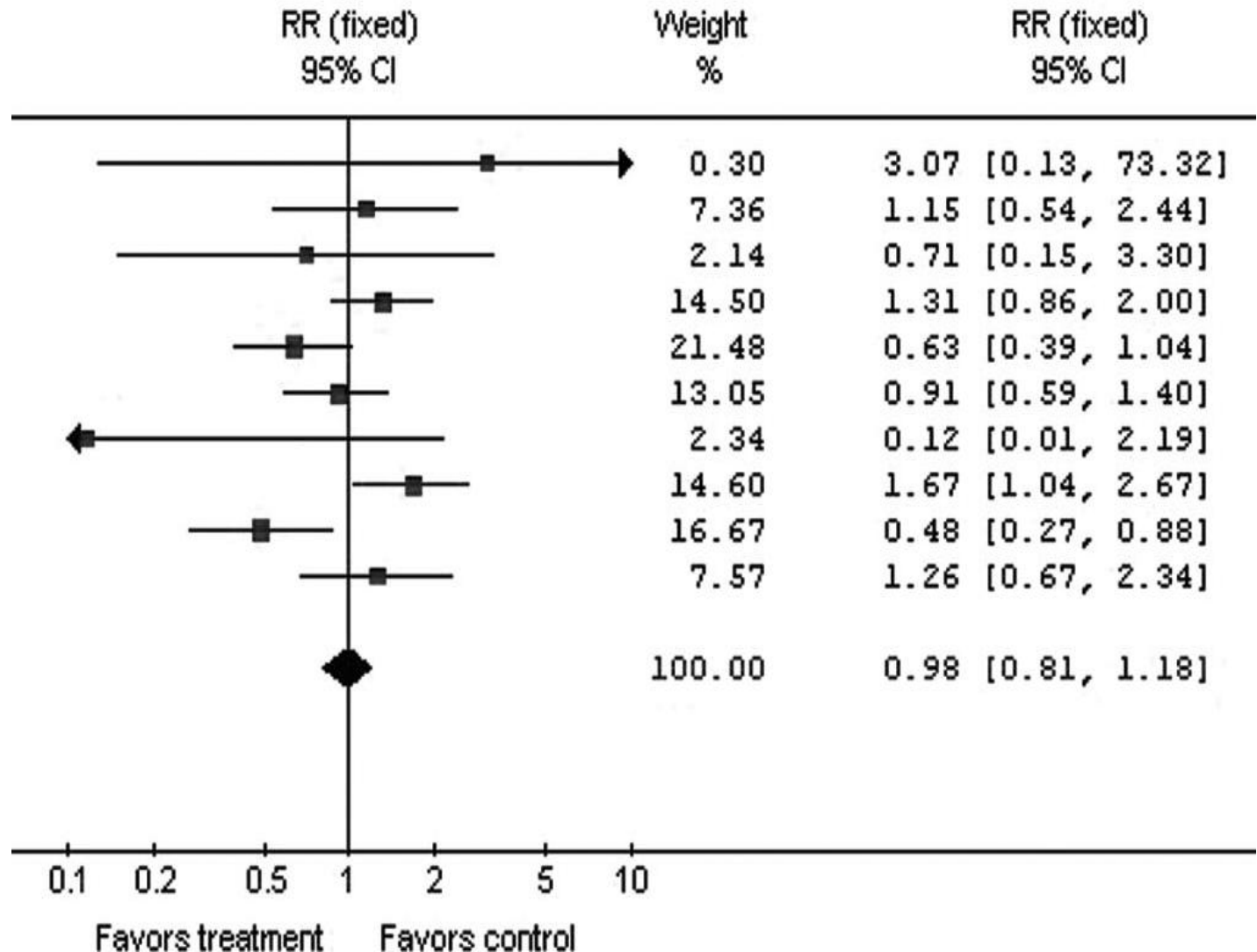


Metaanálisis

Probióticos y Sepsis

Deshpande Pediatrics 2010;125:921

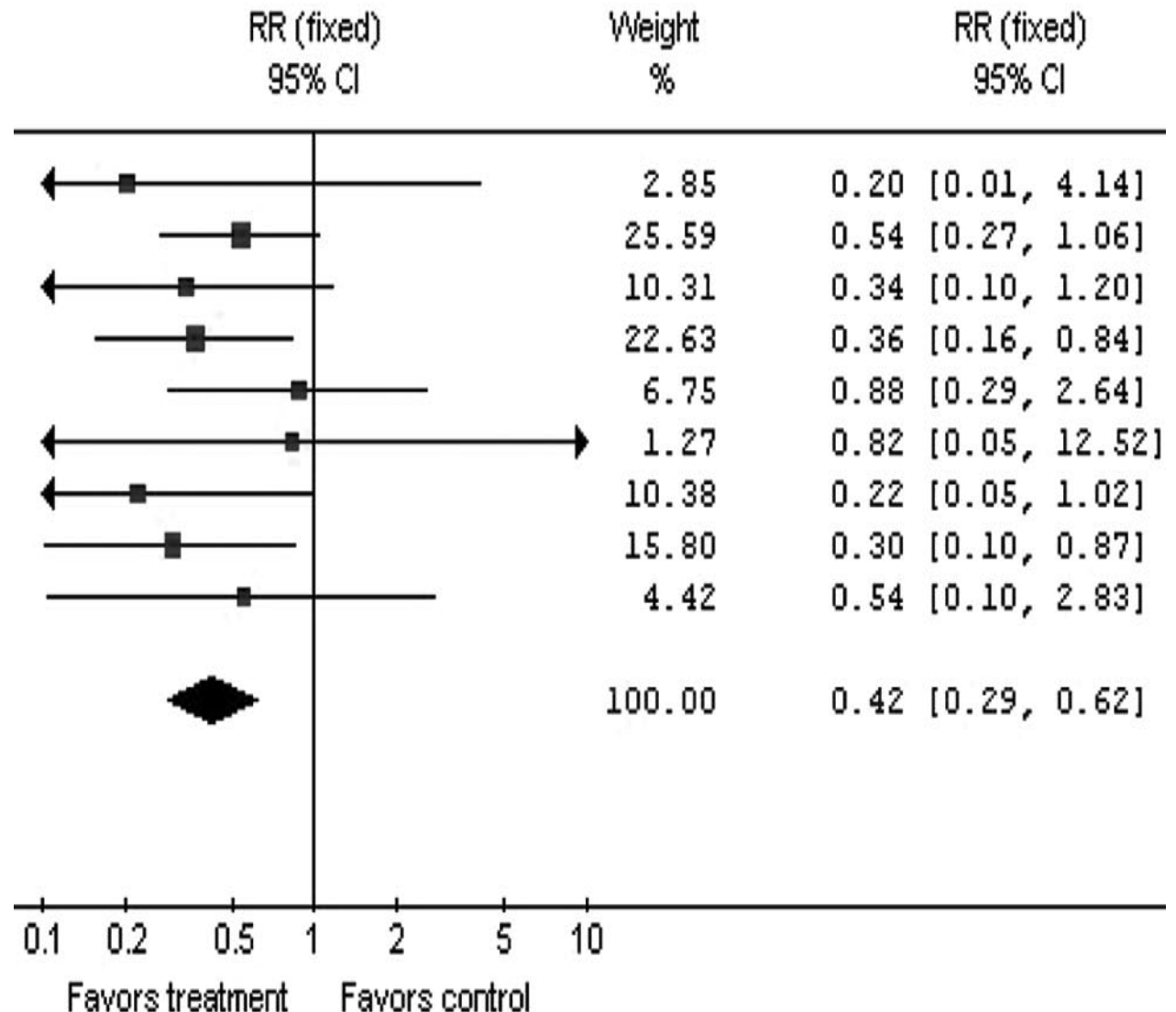
Kitajima 1997
 Dani 2002
 Costelos2003
 Bin Nun 2005
 Lin 2005
 Manzoni 2006
 Mohan 2006
 Stratiki 2007
 Lin 2008
 Samanta2008
 Rouge 2009



Metaanálisis

Probióticos y Mortalidad

Deshpande Pediatrics 2010;125:921



Kitajima 1997
Dani 2002
Costelos2003
Bin Nun 2005
Lin 2005
Manzoni 2006
Mohan 2006
Stratiki 2007
Lin 2008
Samanta2008
Rouge 2009

Criticas a resultados de metaanálisis

- Agrupación de estudios heterogéneos
- Diferentes productos utilizados
- Dificultades en reproducibilidad
- Rol interviniente de la leche materna
- No disponibilidad de productos seguros y efectivos
- Desarrollo de resistencia antibiótica
- Contaminación cruzada
- Efectos adversos a largo plazo
- (Investigación avanzada sobre postbióticos)

Probióticos a prematuros no afectan crecimiento y desarrollo a los 3 años.

Chou J Pediatr 2010; 156:393

• .	<u>Probiotico</u>	
	<u>Placebo</u>	
• N	153	148
• ECN > II	0	1,2
• ROP severo	5,8	10,1
• Sepsis	13,7	20,2
• DBP	22,8	15,5
• Muerte	5,2	16,2
• PC	5,2	2
• MDI <70	14,3	18,2
• PDI < 70	12,4	12,2
• Peso 3 años	11,2	11,9
• Talla	84,4	84,4

ECN en VLBW

Uso de Lactobacillus GG

Luoto Acta Paediatr 2010; 99:1135

- Una unidad usa desde 1997
- Cuatro usan desde 2005 en niños con problemas gastrointestinales
- Alimentados con leche materna o donada

		<u>LGG profil</u>	<u>Probiot indic</u>	<u>No probiot</u>
• Todos	%	4,6	1,8	3,2
• <750	%	9,5	3,4	5,4
• 750-1000	%	5,9	1,5	5,4
• 1001-1250	%	0	1,5	2,8
• 1251-1500	%	1,7	0,9	9,5

Administración habitual de lactobacillus rhamnosus GG en MBPN

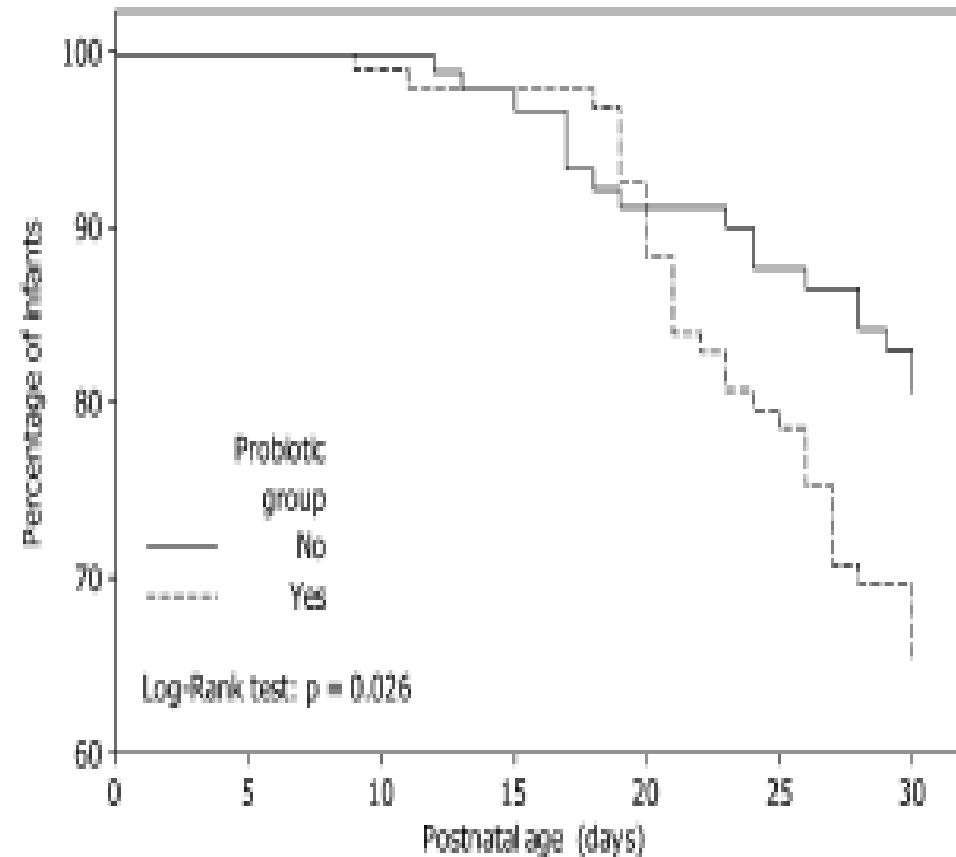
Manzoni et al Early Hum Dev 2011;87S:S35-S38

- Análisis retrospectivo de fichas
- 6 años
- 889 casos
- 743 analizados
- PN 1056
(465- 1495 g)
- EG 29,5 sem (22-36)
- 74 % leche mat predominante
- LGG 17108 dosis
- Cultivos 5350
6,5/ niños
- Cultivo positivo LGG
ninguno
- Sepsis tardia 19,1%
- ECN II o mas 0,7%
- ECN 1,9%

Bifidobacterium breve y Lactobacillus casei en ECN en MBPN

Braga et al Am J Clin Nut 2011;03:81-86

- 250 niños
- PN 750-1499
- Aleatorizados 243
- Fallecidos 3 y 9
precozmente
- ECN II o mas
0% vs 3,6%
- Alcanzan alim total
15,2 vs 17,4 dias



Probabilidad de no alcanzar paso de
alim orogastrica a pecho

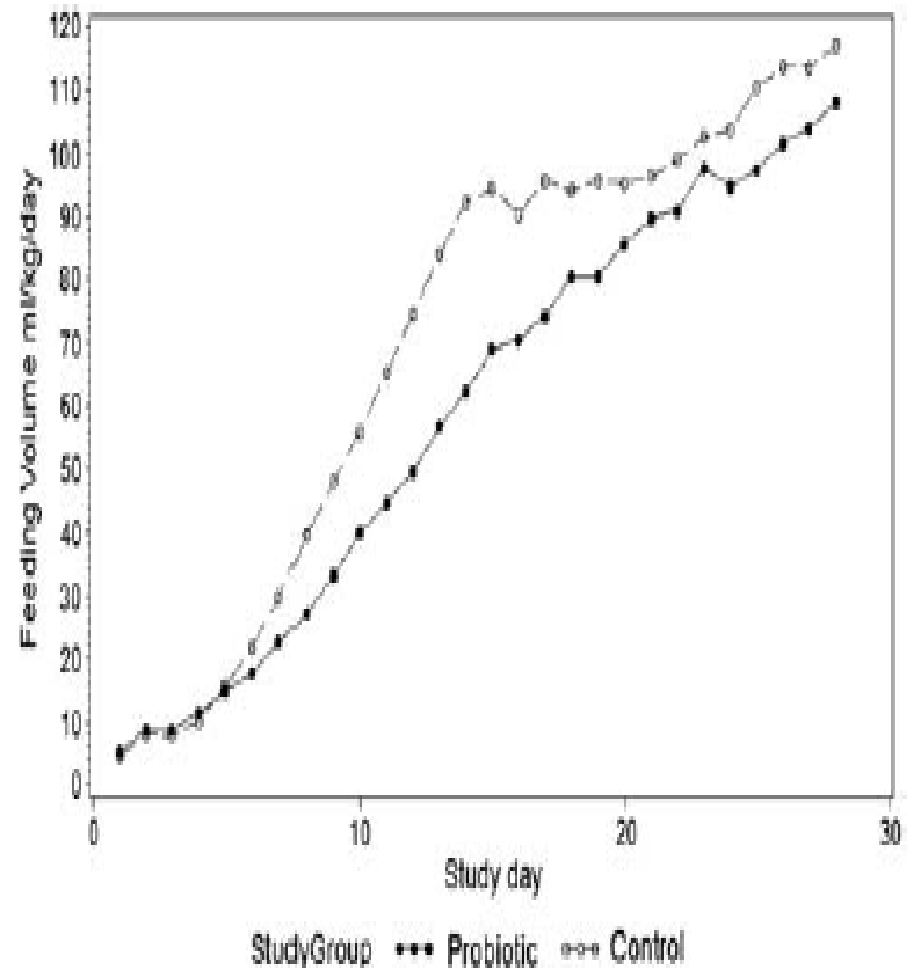
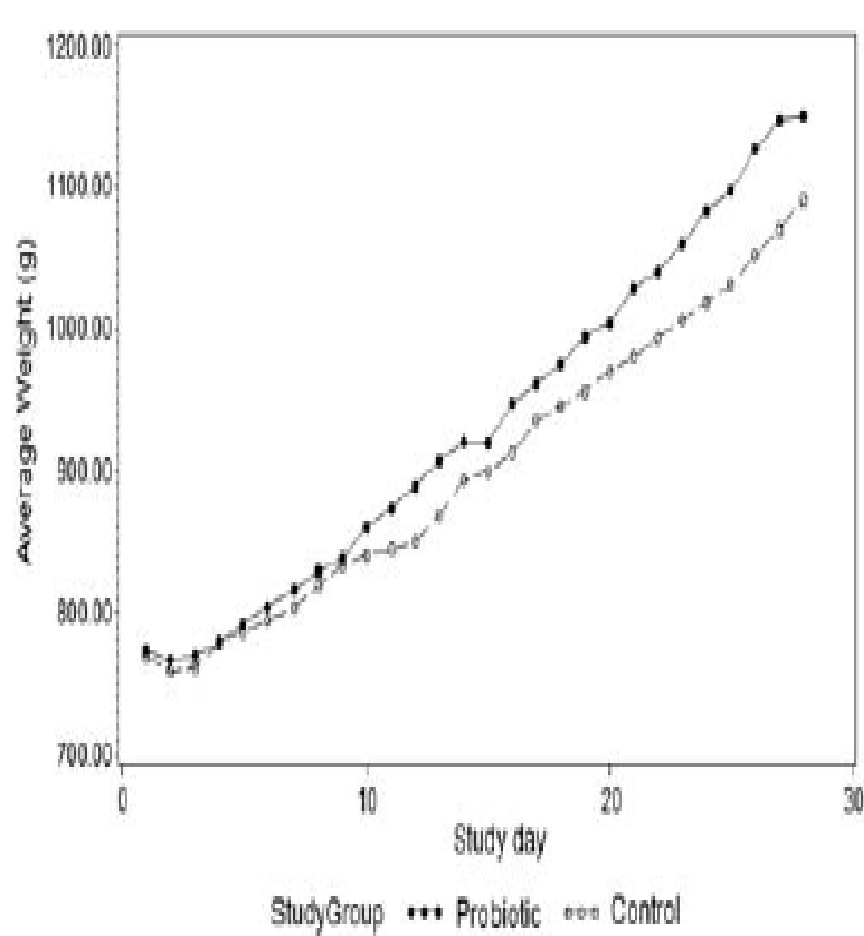
Suplemento de probioticos en EBPN

Al Hosni J Perinatol 2011:1-7

• .	Prob	Control	p
• N	50	51	
• Peso <p10 a 34 s %	58	60	ns
• Vol alim	59 _± 33	71	ns
• Veloc crec g/k/d	14,9	12,6	0,05
• Dias antibiot	15,3	13	ns
• Dias antibact	12,6	11,7	ns
• Dias antifun	13,7	11	ns

Suplemento de probioticos en EBPN

Al Hosni J Perinatol 2011:1-7



Suplemento de probióticos en EBPB

Al Hosni J Perinatol 2011:1-7

Table 2a Primary and secondary outcomes for different weight groups

Outcome	501–750 g			751–1000 g		
	PS group (n = 23)	C group (n = 20)	P-value	PS group (n = 27)	C group (n = 31)	P-value
Weight <10th percentile at 34 wks PMA, N (%)	16/21 (76%)	12/17 (71%)	0.7	11/26 (42%)	16/30 (53%)	0.41
Average volume of feeding (mean $\pm$ s.d.), ml kg ^{-1a}	50 $\pm$ 38	48 $\pm$ 35	0.9	67 $\pm$ 27	84 $\pm$ 30	0.03
Growth velocity (mean $\pm$ s.d.), g per day ^a	16.8 $\pm$ 4.7	13.1 $\pm$ 4.1	0.01	13.3 $\pm$ 7.3	12.4 $\pm$ 4.7	0.60
Average daily weight gain (mean $\pm$ s.d.), g ^a	13.9 $\pm$ 4.7	10.4 $\pm$ 4.0	0.02	14.6 $\pm$ 9.2	12.6 $\pm$ 5.2	0.34
Antimicrobial days (mean $\pm$ s.d.)	18.1 $\pm$ 7.4	16.0 $\pm$ 7.9	0.37	13.0 $\pm$ 9.6	11.1 $\pm$ 8.5	0.43

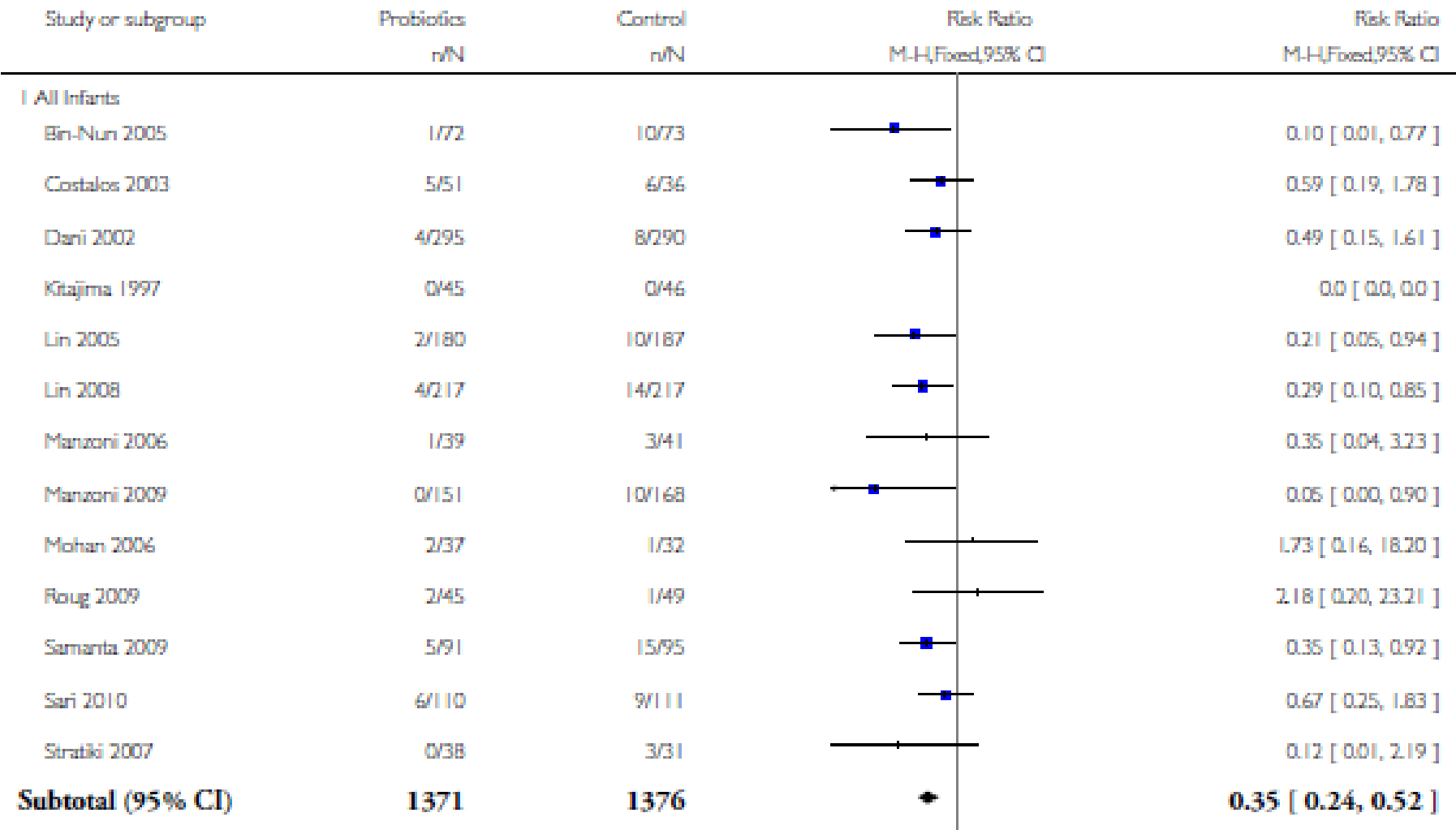
Abbreviations: C, control; PMA, postmenstrual age; PS, probiotics supplementation.

^aOnly for cases with 28 days of data.

Probioticos en prevención de ECN del prematuro

AlFaleh The Cochrane Library 2011 issue 3

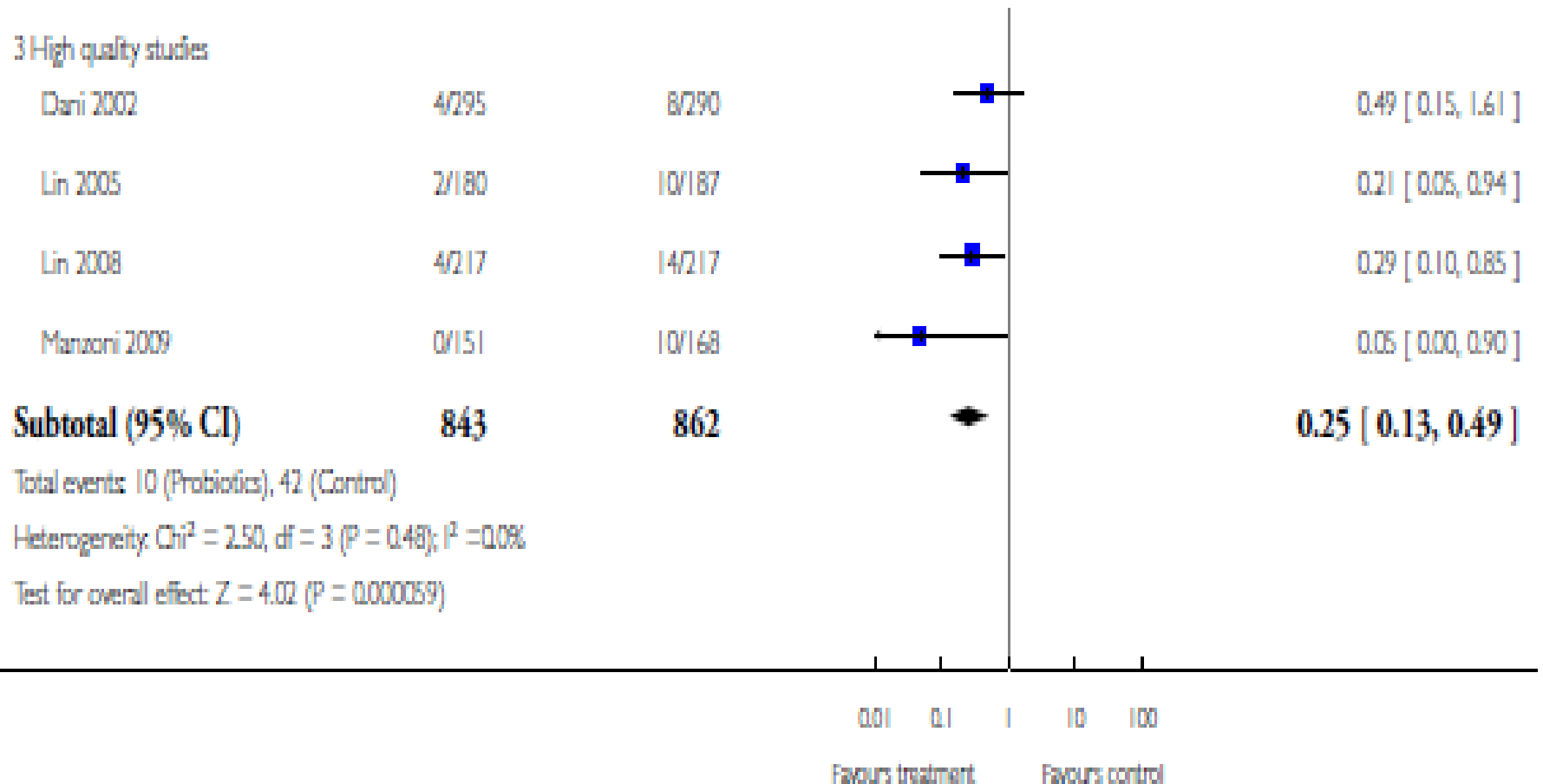
ECN , todos los estudios



Probioticos en prevención de ECN del prematuro

AlFaleh The Cochrane Library 2011 issue 3

ECN, estudios de alta calidad

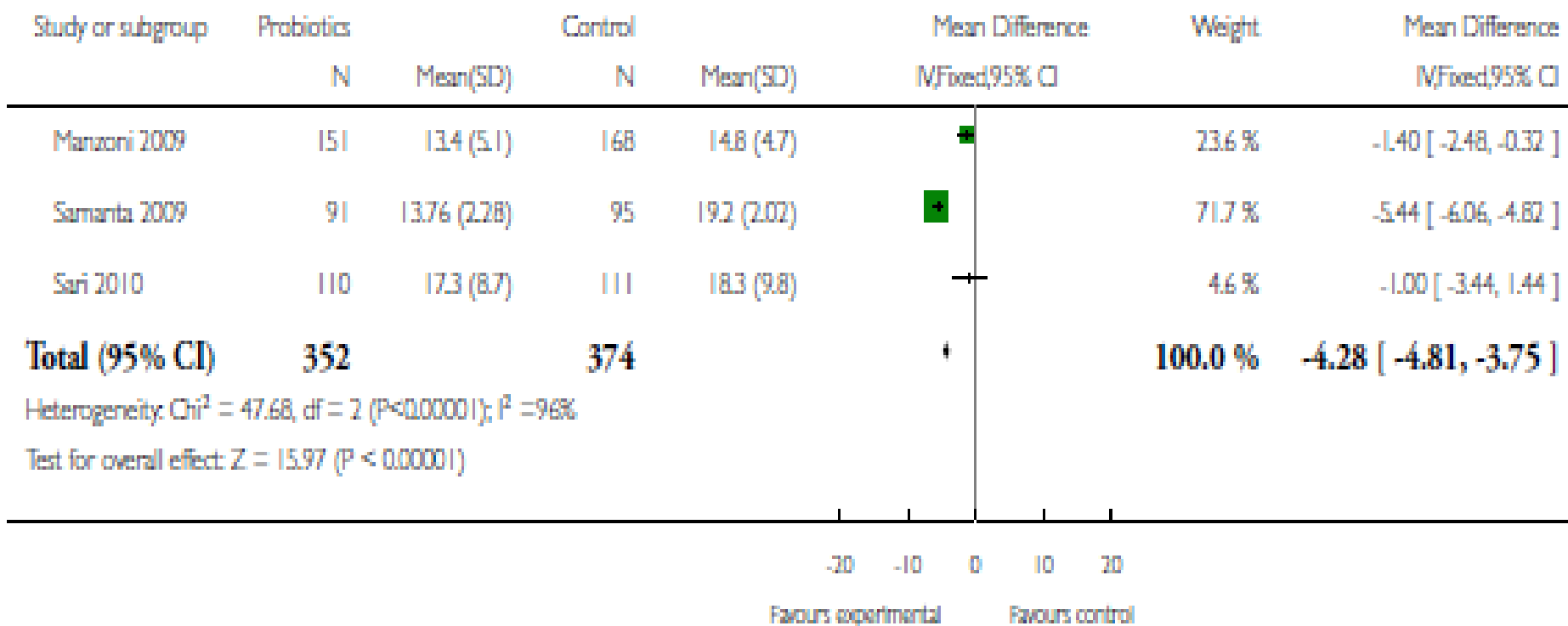


Probioticos en prevención de ECN del prematuro

AlFaleh The Cochrane Library 2011 issue 3

Dias aporte enteral total

Outcome: 7 Time to full enteral feeds



Comentarios basadas en evidencia para el uso de probioticos en prematuros

Deshpande et al BMC Medicine 2011, 9: 92-105

- Cepa
 - Origen humano – origen bovino
 - Combinación lactobacilo – bifidobacteria
 - Efecto sinérgico o efecto dosis
 - Antagonistas, sinergistas o compatible
- Diferente grado de colonización intestinal
- Diferente grado de inmunomodulación.
- Necesidad de investigación de diferentes combinaciones y efecto en el tiempo

Comentarios basadas en evidencia para el uso de probioticos en prematuros

Deshpande et al BMC Medicine 2011, 9: 92-105

- Dosis 10^6 a 10^7 ufc/g de producto
- Uso de 3×10^9 diario
- Para EBPN $1,5 \times 10^9$ en una dosis diaria ?
- Inicio ? 4 horas de vida

Condición clínica

Pretermino PEG ?

- Administración boca Sonda gástrica
- Hasta cuando ? Menor riesgo de EC
36-37 semanas
- Integridad intestinal

Comentarios basadas en evidencia para el uso de probioticos en prematuros

Deshpande et al BMC Medicine 2011, 9: 92-105

- Laboratorio adecuado para identificar colonización o invasión y realizar antibiograma
- Vigilancia de transferencia de resistencia antibiótica
- Presentación: “suplemento nutricional o farmaco?
estabilidad
viabilidad
vehiculo
- Monitoreo, reporte y publicación de efectos

Pero siempre recordemos que.....

- Leche materna tiene
 - Prebióticos
 - Probióticos
 - Lactoferrina
 - Inmunoglobulinas
 - Macrófagos
 - Muchos más.....

