

PROBIOTICELE: STRATEGII POSIBILE DE PREVENIRE A ENTEROCOLITEI ULCERO-NECROTICE LA NOU NĂSCUT

LAURA OLARIU¹, GABRIELA OLARIU²

¹Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, ²Spitalul Municipal de Urgență Timișoara

Cuvinte cheie: enterocolita ulceronecrotică, prematur, strategii preventive, probiotice

Rezumat: Enterocolita ulcero-necrotică (EUN) este o afecțiune inflamatorie a intestinului care afectează în special prematurul cu greutate mică la naștere. Pentru că etiologia și patogeniza EUN sunt încă incomplet înțelese, opțiunile terapeutice, mortalitatea și morbiditatea nu s-au îmbunătățit în mod semnificativ în ultima decadă de timp. Luând în considerare evoluția dezastruoasă a acestei boli, este necesară focalizarea cercetărilor pe strategii de prevenție și pe identificarea factorilor de risc predictivi pentru apariția acesteia. Multe măsuri preventive au fost încercate și acceptate în practica clinică, una dintre acestea fiind reprezentată de suplimentarea cu probiotice. Acest articol este o revizuire a literaturii de specialitate privind eficacitatea utilizării probioticelor pentru prevenția EUN la prematurii cu greutate mică la naștere.

Keywords: necrotizing enterocolitis, preterm infant, preventive strategies, probiotics

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) is an inflammatory bowel disease that mainly affects low birth weight preterm infants. Because the etiology and pathogenesis of NEC are still incompletely understood, therapeutic options, morbidity and mortality were not significantly improved in the last decade of time. Taking into account the catastrophic development of this disease, it is necessary to focus research on prevention strategies and identify predictive risk factors for its occurrence. Many preventive measures have been tried and accepted in clinical practice, one of these is represented by probiotics supplementation. This article is a review of the literature regarding the efficacy of probiotics as a preventive strategy for NEC in premature infants with low birth weight.

Enterocolita ulcero-necrotică este o boală inflamatorie intestinală acută a nou-născutului, cea mai comună urgență gastro-intestinală la această vârstă (1), cu o rată crescută de mortalitate (10-30%), cazurile chirurgicale depășind 50%. Incidența EUN este invers proporțională cu vârsta gestațională (VG), peste 90% din nou-născuții afectați fiind prematuri. Cu o rată a incidenței de 1-5% din totalul nou-născuților din secțiile de terapie intensivă, o prevalență de 7-14% la prematurii cu greutate mică la naștere (VLBW, <1500g), EUN rămâne în continuare o importantă problemă clinică.(1,2) Incidența EUN este diferită pe țări și centre, variind, în general între 1-3 cazuri la 1000 de nașteri vii.(3)

Etiopatogenie. În ciuda cercetărilor ample care s-au axat pe înțelegerea acestei boli, etiologia și patogenia EUN rămân incomplet înțelese. EUN este o afecțiune multifactorială, care apare la un nou-născut susceptibil. Cei mai importanți factori de risc sunt: prematuritatea, alimentația cu formule, alimentația enterală, hipoxia-ischemia intestinală, antibioterapia și colonizarea intestinală cu bacterii patogene.(4) Veriga patogenetică principală este reprezentată de ischemia intestinală și leziunile de reperfuție, cu un răspuns inflamator inadecvat(5,6). Studiile epidemiologice au arătat o asociere importantă între prematuritate și EUN datorită imaturității intestinale funcționale și structurale la această vârstă.

Strategii preventive. Deoarece incidența EUN și mortalitatea secundară acesteia au rămas nemodificate în ultimii ani, strategia optimă rămâne prevenirea afecțiunii și reducerea expunerii la factorii de risc. Mai multe strategii de prevenție au fost încercate, acestea fiind clasificate în două categorii: strategii

cu eficacitate dovedită și strategii cu eficacitate nedovedită (dovezi limitate).(7)

Tabelul nr.1. Metode de prevenție în EUN(2)

Cu eficacitate susținută științific	Cu eficacitate susținută de date limitate
Alimentație naturală	Creștere lentă a cantității de lapte
Alimentație trofică (enterală minimă)	Restricție de fluide
Administrare de steroizi antenatal	Administrarea orală de imunoglobuline
Administrare enterală profilactică de antibiotic	Suplimentare cu L-arginină
	Administrare de acizi grași polinesaturați
	Acidifierea laptelui
	Probiotice, prebiotice și sinbiotice
	Factori de creștere și eritropoetină

Strategiile cu impactul cel mai puternic în prevenția sau diminuarea severității EUN sunt: alimentația naturală, strategiile de alimentație și suplimentarea cu probiotice și prebiotice.

Strategiile de căutare și criteriile de selecție. Am căutat în baza de date Cochrane, PubMed, Medline, Embase și lucrările prezentate în cadrul conferințelor științifice de profil. Din articolele găsite am selectat meta-analizele și trialurile clinice controlate randomizate care au studiat eficacitatea utilizării probioticelor în prevenirea EUN la VLBW.

¹Autor corespondent: Laura Olariu, Strada Gavril Musicescu, Nr.19, Timișoara, România, E-mail: tunealaura@yahoo.com, Tel: +40743 169292
Articol intrat în redacție în 12.07.2013 și acceptat spre publicare în 25.10.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):157-159

REFERATE

Probioticele

Definiție. Probioticele sunt preparate nonpatogenice microbiene vii care colonizează tractul intestinal, benefice pentru gazdă atunci când sunt administrate în cantități adecvate.(8,9)

Tractul intestinal este gazda unei mari varietăți de microbi necesari pentru asigurarea sănătății acestuia, dar care au potențialul de a contribui la dezvoltarea unor afecțiuni prin mecanisme variate. Acest potențial reprezintă un subiect de cercetare continuă. O parte a acestor cercetări implică manipularea voluntară a microflorei intestinale în scop terapeutic. Există, în general, trei metode: administrarea de antibiotice, probiotice (bacterii benefice) și prebiotice (componente alimentare care promovează creșterea și activitatea metabolică a bacteriilor benefice).(10)

Mecanismele de acțiune sunt incomplet înțelese. Sunt descrise câteva asemenea mecanisme:

- supresia creșterii bacteriilor patogene sau a legării epiteliale și invaziei epiteliale;
- îmbunătățirea funcției barierei intestinale, scăderea permeabilității mucoasei;
- modularea sistemului imun prin controlul producției de citokine pro/anti-inflamatorii;(11,12)
- modularea percepției durerii (efect dat de unele tulpini de Lactobacili).(13)

Nu toate probioticele acționează la fel, astfel încât rezultatele date de o anumită specie sau combinații de specii nu sunt neapărat identice cu rezultatele date de alte specii.

Există câteva întrebări legate de utilizarea probioticelor pentru scăderea riscului de EUN, la care s-a încercat să se răspundă prin toate aceste cercetări și trialuri clinice realizate:

1. *Sunt eficiente probioticele în prevenția EUN la prematuri?* Colonizarea tubului digestiv al nou-născutului la termen se obține prin trecerea acestuia prin canalul de naștere și prin contactul parental de după naștere. În schimb, prematurul se colonizează mai degrabă cu bacteriile din secția de terapie intensivă neonatală. Acești prematuri au o colonizare întârziată cu bacterii benefice precum Lactobacili și Bifidobacterii. La aceasta se adaugă tratamentul empiric cu antibiotice, cu rol de a preveni un sepsis posibil, dar care întârzie și el colonizarea tubului digestiv.(14,15,16) Administrarea de probiotice la populația vulnerabilă pare teoretic să schimbe colonizarea tubului digestiv cu așa numitele bacterii „bune”. S-a sugerat că introducerea probioticelor la prematuri poate împiedica creșterea organismelor patogene, poate îmbunătăți toleranța digestivă, descrește numărul de zile până la administrarea completă a alimentației enterale și poate preveni infecțiile nozocomiale.(17) O meta-analiză recentă a 11 trialuri controlate randomizate (N=2176) realizată de Deshpande și colaboratorii a constatat că utilizarea probioticelor reduce riscul de EUN cu aproximativ 65% și estimează faptul că pentru a preveni 1 caz de EUN trebuie tratați 25 de copii.(18) Totuși, nu s-a putut stabili încă care sunt speciile de bacterii probiotice și doza optimă care să confere siguranță. Alfaleh și colaboratorii au publicat în 2010 o meta-analiză a 9 trialuri randomizând 1425 de copii. S-a comparat eficacitatea administrării enterale de probiotice versus placebo sau fără tratament în prevenirea EUN la prematur. Trialurile incluse au variat semnificativ în ceea ce privește designul studiului. Grupul cu probiotice versus grupul de control a avut o incidență mai scăzută a EUN [RR 0,32 (95% CI 0.17,0.60)] și o rată a mortalității mai scăzută [(RR 0.43,(95% CI 0.25,0.75)]. Nu s-a evidențiat o scădere semnificativă a sepsisului neonatal și a numărului de zile de alimentație parenterală totală la grupul cu probiotice versus grupul control. Trialurile nu au raportat nici un caz de infecție sistemică datorită

suplimentării cu probiotice. Nu au putut fi extrase date privind siguranța administrării de probiotice la VLBW.(19) Alte exemple de trialuri controlate randomizate care utilizează diferite preparate de probiotice pentru prevenția EUN la prematuri sunt exemplificate în tabelul următor:

Tabelul nr. 2. Trialuri controlate randomizate care utilizează probiotice

Sursa	Agentul probiotic	Doza/durata	Rezultatul principal
Dani,2002	LB-GG	6x10 ⁹ CFU/zi, de la prima alimentație→ externare	ITU, sepsis, EUN: 1,4% v 2,7%
Bin-Nun,2005	BI, BBB, ST	0,35 x 10 ⁹ CFU/zi, prima alimentație→ 36 săptămâni	EUN: 1% v 14% p = 0.013
Lin,2005	LB-A, BI	LB-A 1004356 și BI 1015697 CFU, 2x/zi, din ziua 7→externare	EUN sau deces: 1,1% v 5,3%, p<0,5
Manzoni,2006	LB-C (Dicloflor)	6x10 ⁹ CFU/zi, din ziua 3→6 săptămâni sau externare	Colonizarea intestinală cu specii de Candida
Stratiki,2007	BB-L	1x10 ⁷ CFU/g, de la 48h→până la 30 zile	Permeabilitatea intestinală
Lin,2008	BBB, LB-A	2 x10 ⁹ CFU/zi pentru 6 săptămâni	EUN sau deces: 1,8% v 6,5% p=0,2
Samanta,2009	BBB, BBL, BI, LBA	2.5x10 ⁹ CFU/zi până la externare	EUN, deces, sepsis: 5,5 v15,8% p=0,4

BB=Bifidobacterium breve; LB-GG=Lactobacillus GG; SB=Saccharomyces boulardii; BI=Bifidobacteria infantis; ST=Streptococcus thermophilus; BBB= Bifidobacterium bifidus; LB-A=Lactobacillus acidophilus; LB-C=Lactobacillus casei; BB-L=Bifidobacterium lactis; BB-LG=Bifidobacterium longum; CFU=colonii formatoare de unități; ITU=infecție de tract urinar

2. *Ce tip de probiotic trebuie folosit? Un probiotic sau o combinație de probiotice?* Cel mai des folosite sunt tulpinile de Lactobacili, Bifidobacterii, Streptococcus salivarius și Saccharomyces boulardii. Bifidobacteriile și Lactobacilii s-au dovedit a fi cele mai promițătoare la prematuri. Trebuie reținut faptul că la baza beneficiilor clinice ale probioticelor stau mecanisme diferite, specifice speciei. Bifidobacteria este tulpina dominantă în copilărie. Nu există dovezi clare care să arate dacă un preparat probiotic compus din mai multe tulpini este mai eficient decât un preparat format dintr-o singură tulpină(20). Deoarece trialurile realizate au variat ca design, tulpinile optime și dozarea rămân încă incerte. Pentru că există diferențe considerabile în compoziția, dozele și activitatea biologică a variatorilor preparate comerciale, rezultatele diferă funcție de produs.

REFERATE

3. Care este doza optimă care poate fi administrată?

O tulpină probiotică în doză optimă colonizează adecvat tractul intestinal fiind benefică gazdei. Evidențele indică faptul că pentru a fi funcțional, un probiotic trebuie să fie viabil și într-o doză de 10^6 - 10^7 CFU/gram de produs.(20) Pe baza datelor obținute din mai multe trialuri clinice s-a sugerat că o doză zilnică de 3×10^9 CFU/zi este adecvată pentru nou-născuții cu VG<32 de săptămâni. Nu există date concrete cu privire la o doză de siguranță pentru VLBW. De aceea se recomandă ca doza de început să fie de 1.5×10^9 CFU/zi pentru VLBW.(20)

4. Când trebuie începută și când trebuie oprită administrarea probioticului? Studiile recomandă suplimentarea cu probiotic cât mai devreme pentru a preveni colonizarea intestinală cu germeni patogeni și distrugerea bacteriilor benefice, de obicei în momentul inițierii alimentației enterale. O condiție importantă este ca nou-născutul să fie stabil clinic pentru ca funcția intestinală să fie optimă. Nu s-a stabilit încă o formulă de probiotice specifică pentru prematur(21,22). Pe baza rezultatelor studiilor publicate (tabelul nr. 2) pare a fi oportun ca suplimentarea să fie oprită după împlinirea VG corectate de 36-37 săptămâni, când riscul complicațiilor date de prematuritate este minim. Majoritatea studiilor oferă date limitate cu privire la potențialele efecte adverse ale probioticelor. Au fost raportate cazuri de sepsis datorat Lactobacillus GG la prematuri în studiul lui Dani și colaboratorii și cazuri de fungemie.(23) Există studii care arată creșterea numărului de decese prin septicemie la bolnavii adulți din terapie intensivă care au primit probiotice.(24)

Etiologia și fiziopatologia EUN sunt multifactoriale și au încă multe necunoscute. Metodele de tratament sunt insuficiente și fără succes deosebit în scăderea morbidității și mortalității, astfel încât prevenția rămâne singura opțiune. Deși datele obținute din studiile au arătat că terapia cu probiotice pare să reducă riscul de EUN, utilizarea acestora nu reprezintă o strategie de prevenție sigură la prematuri, mai ales prin comparație cu alte terapii preventive dovedite. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficacitatea, siguranța și administrarea optimă (tipul, momentul introducerii, durata și doza), înainte ca această măsură preventivă să fie recomandată de rutină.

Notă:

Primul autor, Olariu Laura, beneficiază de o bursă finanțată din Fondul Social European de către Autoritatea de Management pentru Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, în cadrul proiectului POSDRU/107/1.5/S/82839 „Cariera de excelență în cercetare și societatea cunoașterii prin finanțarea studiilor universitare de doctorat (EXCEL-FIN)”.

REFERINTE

1. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. Lancet 2006;368:1271-1283
2. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson ABR, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol 2008;14(14):2142-2161.
3. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In: Rennie JM, ed. Robertson's Textbook of Neonatology. 4th ed. Elsevier 2005;694-703.
4. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing Enterocolitis Risk: State of the Science. Advances in Neonatal Care. April 2012;12(2):77-87.
5. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. FASEB J 2001;15(8):1398-1403.
6. Markel TA, Cristostomo PR, Wairiuko GM, et al. Cytokines in necrotizing enterocolitis. Shock 2006;25(4):329-337.
7. BK, Shah JS. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. ISRN Gastroenterol 2012;562-594.
8. Caplan MS, Jilling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: possible role of probiotic supplementation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30 Suppl 2: S18.
9. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:365.
10. Sartor, RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics and prebiotics. Gastroenterology 2004;126:1620.
11. Yan, F, Cao, H, Cover, TL, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. Gastroenterology 2007;132:562.
12. Dalmaso, G, Cottrez, F, Imbert, V, et al. Saccharomyces boulardii Inhibits Inflammatory Bowel Disease by Trapping T Cells in Mesenteric Lymph Nodes. Gastroenterology 2006;131:1812.
13. Rousseaux, C, Thuru, X, Gelot, A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007;13:35.
14. Schwiertz A, et al. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. Pediatr Res 2003;54(3):393-399.
15. Fanaro S, et al. Fecal flora measurements of breastfed infants using an integrated transport and culturing system. Acta Paediatr 2003;92(5):634-5.
16. Garland S, Tombin JM, Pirota M, et al. The ProPrams Trial: Investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. BMC Infectious Diseases 2011;11:210.
17. Soll RF. Probiotics: Are we ready for routine use? Pediatrics 2010;125:1071-1072.
18. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics 2010;125(5):921-930.
19. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. Neonatology 2010;97(2):93-99.
20. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. BMC Medicine 2011;9:92.
21. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonisation, microbiota and probiotics. J Pediatr 2006;149:S115-S120.
22. Conroy ME, Shi HN, Walker WA. The long-term health effects of neonatal microbial flora. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:197-201.
23. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. Biol Neonate 2002 aug;82(2):103-108.
24. Besselink MG, VanSantvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;371(9620):1246.