

ACTUALIZACION EN ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Adalid V. Ramos Valencia
Estudiante de 5to Curso de Medicina - UMSA
Miembro Titular SCEM-UMSA

RESUMEN

La enterocolitis necrotizante es una patología de RN prematuros, es el cuadro agudo más común del tracto gastrointestinal que ocurre en el período neonatal, con tasas de mortalidad informadas de entre el 20% y el 25%, esto posiblemente debido a una disminución de la inmunidad y a otras causas que se detallan en este artículo, su diagnóstico debe ser preciso para así evitar posteriores complicaciones derivadas de la patología inicial, el tratamiento que se detalla está en base a estudios realizados a lo largo de muchos años, cuya eficacia, de algunas demostradas, otras son discutibles y otros en etapa de estudio.

La enterocolitis necrotizante viene a integrar diferentes tipos de tratamiento que aplicados con criterio pueden ser de utilidad y de beneficio.

Palabras clave: enterocolitis necrotizante, incidencia, tratamiento, prevención

ABSTRACT

The necrotizing enterocolitis is a pathology of premature RN, is the acute disease more commonest of pipe gastrointestinal that happens in the neonative period, with rates of mortality informed into between 20% and 25%, this possibly due to a diminution of the immunity and to other causes that are detailed in this I articulate, his I diagnose must be necessary thus to avoid later complications derived from the initial pathology, the treatment which this on the basis of studies made throughout many years is detailed, whose effectiveness, of some demonstrated, others are debatable and others in study stage. In aim the necrozante enterocolitis comes to integrate different types from treatment that applied with criterion can be of utility and benefit.

Key words: Necrotizing enterocolitis, treatment, incidence, prevention

INTRODUCCION

La Enterocolitis Necrotizante (ECN), es una enfermedad adquirida que afecta principalmente a RN prematuros o patológicos y que se caracteriza por necrosis de la mucosa o de capas incluso más profundas del intestino, sobre todo en el íleon terminal y con menos frecuencia del colon y del intestino delgado proximal.

Las manifestaciones clínicas iniciales son a menudo inespecíficas e indistinguibles de una sepsis neonatal y otros trastornos gastrointestinales. El diagnóstico se apoya en imágenes radiológicas como dilatación

intestinal, neumatosis o presencia de gas en vena porta o hepática; sin embargo, estos hallazgos son también inespecíficos. Es una urgencia gastrointestinal de causa multifactorial muy relacionada con el neonato pretérmino. ⁽¹⁾

Atinge con mayor frecuencia a los neonatos pretérmino, principalmente los que nacen con peso inferior a 1.500 g, siendo que solamente 5% a 10% acontecen en recién nacidos a término. Se realizó un estudio retrospectivo de los 63 pacientes fallecidos por ECN durante un período de 25 años en el Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana", donde se encontró que 71,4 % de

los afectados eran de la raza blanca y el 68,2 % del sexo masculino. La edad más frecuente se halló en los menores de 3 meses de edad (36,5 %) y el 46 % del total de la muestra estudiada tuvo un peso al nacer inferior a los 1 500 g. La prematuridad apareció asociada en el 55,5 % de los fallecidos y 65 % tuvo lactancia mixta desde el momento de nacimiento. Se concluyó que: la ECN predominó en la raza blanca y sexo masculino, el grupo más afectado fue el menor de 3 meses. el 46 % de los pacientes fallecidos tenían un peso al nacer inferior a los 1 500 g., la prematuridad estuvo presente en la mitad de la muestra estudiada, el 65 % de los fallecidos tenían lactancia mixta desde el nacimiento. ⁽¹⁾

Observaciones recientes han demostrado un aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante en EEUU hay 6.000 casos anuales. ⁽²⁾

El resultado a largo plazo es más incierto, debido a que al alta hospitalaria, muchos de los recién nacidos continúan teniendo un riesgo significativo de hospitalizaciones frecuentes y prolongadas debido al compromiso nutricional y a la estenosis como consecuencia de la ECN. Esto, a su vez, puede producir una mayor utilización de recursos y un desarrollo deficiente. Surge una morbilidad adicional por la aflicción emocional y los costos económicos de los padres. ⁽³⁾

Otro estudio retrospectivo muestra una incidencia de 1,8 / 1000 nacidos vivos. (4,5)

PATOGENIA: La patogenia está de alguna manera vinculada a las características fisiológicas propias del intestino del recién nacido, parece ser multifactorial y aún no se ha comprobado ninguna hipótesis unificadora sobre su causa o prevención (Stoll 1994a). Se informa que se debe a factores tales como lesiones de la mucosa causadas por isquemia, infecciones y lesiones intraluminales con respuestas circulatorias, inmunológicas e inflamatorias a la lesión por parte del huésped. Se define radiológicamente por la presencia de neumatosis intestinal, y se sospecha que el gas intramural surge de la fermentación de las bacterias productoras de gas y de un sustrato (leche) ⁽³⁾.

Se cree que un episodio isquémico lesiona el revestimiento intestinal, lo que interrumpe la producción de moco, haciendo que el

intestino se haga más sensible a la invasión bacteriana. Cuando comienza la alimentación enteral, se añade un sustrato que permite la proliferación de las bacterias existentes en la luz, que entonces pueden penetrar en la pared intestinal, donde comienzan a producir hidrógeno, que se acumula y provoca el característico aspecto de neumatosis intestinal visible en las radiografías. El gas puede penetrar también en el sistema venoso portal, de forma que en las radiografías simples de abdomen o en las ecografías hepáticas puede apreciarse gas intraportal sobre el hígado. La progresión de la enfermedad puede causar la necrosis de la totalidad del grosor de la pared intestinal, con perforación, peritonitis, sepsis y muerte ⁽⁵⁾

Esta lesión isquémica podría ser consecuencia de un vasoespasmo de las arterias mesentéricas, resultado de una lesión anóxica desencadenante del reflejo primitivo de inmersión, que reduce notablemente el flujo sanguíneo intestinal. También puede ser secundaria a un estado de bajo flujo sanguíneo durante una exanguinotransfusión o del uso de fórmulas hiperosmolares.

En la tercera parte de los lactantes se produce una sepsis. Los catéteres arteriales y venosos llevan a modificaciones circulatorias con trombosis dando una hiperperfusión intestinal. Las bacterias son la *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Estafilococo* y *Streptococo*. La toxina del *Clostridium* es el causante de la necrosis intestinal. Otro elemento que se debe tener en cuenta en el recién nacido pretérmino es que tiene una disminución en la enzima FAP-acetilhidrolasa lo que afecta la regulación de la respuesta inmune local intestinal. ^(1,2)

Se encontró que las concentraciones de arginina plasmática eran inferiores en los neonatos que desarrollaron ENC. La arginina puede actuar como un sustrato para la producción del óxido nítrico en los tejidos y la administración de suplementos de arginina puede ayudar a prevenir la ENC. En primer lugar, el óxido nítrico es regulador importante de la función vasomotora intestinal. La concentración inadecuada del óxido nítrico produce vasoconstricción de los vasos intestinales, que puede resultar en isquemia y una predisposición a la ENC. En segundo lugar, el óxido nítrico actúa como un neurotransmisor para las neuronas entéricas no adrenérgicas no colinérgicas que regulan

Etapa	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA	ECN sospechada	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuo elevado pregavage, distensión abdominal leve, emesis,	Normal odilatación intestinal. ileo leve
IB	ECN sospechada	Igual	Sangrado rojo, brillante por recto	Igual
IIA	ECN probada, Levemente enfermo	Igual	Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, con o sin tensión abdominal	Dilatación intestinal, Ileo, pneumatosis Intestinal
IIIB	ECN probada, Moderadamente Enfermo	Igual, más acidosis metabólica leve, y leve trombocitopenia	Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, sensibilidad abdominal definida, con o sin celulitis abdominal o masa en cuadrante inferior derecho	Igual que IIA, más gas en vena porta, con o sin ascitis
IIIA	ECN avanzada, severamente enfermo, intestino intacto	IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea severa, acidosis mixta, coagulación intravascular diseminada y neutropenia	Igual que arriba, peritonitis generalizada, sensibilidad marcada y distensión del abdomen	Algunos como IIB, más ascitis definida
IIIB	ECN avanzada, severamente enfermo, intestino perforado	Igual a IIIA	Igual que IIIA	

el peristaltismo (Boeckxstaens 1991). La falta o la insuficiencia del óxido nítrico puede alterar la motilidad intestinal. En tercer lugar, el óxido nítrico inhibe la adherencia de leucocitos y modula las respuestas inflamatorias en el intestino (Akisu 2002) a diversas agresiones. Por lo tanto, es importante lograr una concentración normal del óxido nítrico en los intestinos. Debido a su naturaleza volátil, el óxido nítrico no se puede administrar en los intestinos en su forma actual. Un método indirecto para lograr la concentración adecuada es mediante la administración de suplementos de sustratos como la arginina para su producción. ^(2,4)

Existe también una deficiencia funcional del factor de crecimiento epidérmico, la cual produce una variedad de respuestas a nivel gastrointestinal, en la replicación y en el movimiento de las células ⁽²⁾.

CLASIFICACION: La clasificación de las etapas clínicas de NEC fue propuesta por Bell y cols. en 1978 ⁽⁴⁾ y modificada posteriormente según se muestra en tabla 1. Esta clasificación es útil para tomar decisiones terapéuticas basadas en la severidad clínica de la enfermedad en el momento de su presentación y para comparar el resultado entre y dentro de las etapas. ⁽¹⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO: Se caracteriza principalmente por la tríada de distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal y neumatosis intestinal ⁽⁵⁾ ya fue mencionado.

La enfermedad puede iniciarse con un íleo que se manifiesta con distensión abdominal, residuos gástricos biliosos (tras las tomas) que pueden progresar a vómitos de bilis o presencia de sangre macroscópica o microscópica en las heces. La sepsis puede ponerse de manifiesto con letargia, inestabilidad térmica, aumento de las crisis de apnea y acidosis metabólica. ⁽²⁾

El diagnóstico se apoya en imágenes radiológicas como se mencionó, pero estos hallazgos son inespecíficos.

La detección sistemática de sangre oculta o de sustancias reductoras en las heces de los prematuros (que han recibido alimentación oral o enteral) puede ayudar a diagnosticar la ECN. Las radiografías iniciales pueden ser inespecíficas o mostrar sólo el íleo. Sin embargo, un asa intestinal fija y dilatada que

no cambia en las radiografías posteriores indica una ECN. Las radiografías diagnósticas son las que muestran neumatosis intestinal y gas en el territorio de la vena porta. El neumoperitoneo es un signo de perforación intestinal e indica la necesidad urgente de una intervención quirúrgica ⁽⁵⁾

También se puede utilizar métodos como PCR, en un reciente estudio se demostró en Centro Médico Neonatal de la Universidad de Tennessee, Memphis, durante 8 meses, que en niños con sospecha de ECN, valores normales seriados de PCR se correlacionaron con resolución clínica de los síntomas y hallazgos radiológicos, lo que permitió la realimentación precoz y suspensión de antimicrobianos. Se encontraron valores anormales de PCR en ECN grado II y III. PCR persistentemente elevadas después del inicio de tratamiento apropiado se asociaron a complicaciones quirúrgicas. ⁽⁶⁾

TRATAMIENTO: Se maneja de diferentes maneras dependiendo de la clasificación, tiempo de evolución, y gravedad de instauración del cuadro.

MANEJO CLINICO-QUIRURGICO

Sobreviven a la ECN alrededor de dos terceras partes de los niños afectados; el pronóstico ha mejorado significativamente gracias al tratamiento agresivo de sostén y a la mejor elección del momento de la intervención quirúrgica.

En alrededor del 70% de los casos, el tratamiento no es quirúrgico. Ante la sospecha de ECN, hay que interrumpir inmediatamente la alimentación y descomprimir el intestino con una sonda nasogástrica de doble luz conectada a un sistema de aspiración. Para mantener la circulación se administran los cristaloides y coloides adecuados en líquidos parenterales, ya que la amplia inflamación intestinal y la peritonitis pueden causar pérdidas considerables hacia el tercer espacio. La duración total de la nutrición parenteral es de 14 a 21 d, en tanto el intestino cura. Además se iniciará desde el principio la administración de antibióticos sistémicos con un b-lactámico (ampicilina, ticarcilina) aminoglucósido, considerándose la conveniencia de añadir una cobertura de anaerobios (p. ej., clindamicina, metronidazol): este tratamiento debe mantenerse durante 10 d. Es muy importante tener en cuenta que

el RN con ECN requiere una reevaluación clínica frecuente (es decir, al menos cada 6 h), radiografías abdominales escalonadas, recuentos leucocitarios y plaquetarios y gasometrías sanguíneas.

El tratamiento quirúrgico es necesario en alrededor de la tercera parte de los pacientes. Sus indicaciones absolutas son la perforación intestinal (neumoperitoneo), los signos de peritonitis (ausencia de ruidos intestinales y defensa difusa y dolor a la palpación o eritema y edema en la pared abdominal) o la aspiración de material purulento de la cavidad abdominal por paracentesis. En la intervención quirúrgica se extirpa el intestino gangrenado y se crean ostomías. (Si el intestino restante no muestra signos de isquemia, puede hacerse una anastomosis primaria.) Cuando la sepsis o la peritonitis curan, puede restablecerse la continuidad intestinal, en general varias semanas o meses después. Indicaciones relativas para intervención quirúrgica incluyen la presencia de gas de vena portal o asa intestinal fija en radiografía abdominal, eritema de la pared abdominal o masa abdominal palpable.

Las dos estrategias quirúrgicas más comúnmente usadas para NEC perforada son laparotomía, resección intestinal y enterostomía versus drenaje peritoneal primario. No hay datos acuciosos, controlados, prospectivos que apoyen un procedimiento sobre el otro.

Aunque hay varias opciones quirúrgicas para tratar la NEC perforada, las guías definitivas basadas en la evidencia para el mejor tratamiento quirúrgico en términos de outcome de sobrevida están aún por determinarse.

Dada la incidencia de ECN y la frecuencia de intervención quirúrgica, es algo sorprendente que no haya claro consenso sobre el manejo quirúrgico óptimo de los prematuros con ECN perforada. A pesar de su uso en aumento en EBPN la práctica del drenaje peritoneal primario en el tratamiento de NEC perforada es influenciada en gran parte por la preferencia institucional o del cirujano basadas en la experiencia o influencia de reportes observacionales, no controlados en la literatura médica. En un estudio de cohorte retrospectivo, Ehrlich y cols. revisaron el tratamiento quirúrgico de 70 neonatos con NEC perforada con peso menor a 1000 g y

encontraron una tasa de sobrevida de 63% para drenaje peritoneal primario comparada con una tasa de sobrevida de 75% para laparotomía. Los niños tratados con drenaje peritoneal primario tuvieron un número significativamente mayor de comorbilidades; el análisis de regresión logística múltiple identificó el número total de comorbilidades más que como afectaba la sobrevida el tratamiento elegido. Para definir el procedimiento de elección para NEC perforada, Moss y cols. realizaron un metaanálisis comparando drenaje peritoneal primario versus laparotomía.

Diez estudios observacionales no controlados tratando un total de 475 pacientes fueron analizados. No hubo ventaja estadísticamente significativa en la sobrevida entre drenaje peritoneal primario versus laparotomía. La asignación al grupo de tratamiento fue sesgada sustancialmente por edad gestacional y peso de nacimiento; la mediana de peso de nacimiento en drenaje peritoneal primario fue 931 g comparada con 1615 g en grupo laparotomía ($P = 0.0004$). Dado el notable sesgo de selección en tratar niños más pequeños con drenaje peritoneal primario, estos autores concluyen que con la evidencia disponible usando datos no controlados, no es posible concluir si el drenaje peritoneal primario o la laparotomía ofrecen mejor sobrevida en niños con NEC perforada.

Estos datos forman la base del estudio clínico continuo patrocinado por los National Institutes of Health que compara drenaje peritoneal primario con laparotomía y resección intestinal en prematuros con NEC perforada. Este es un estudio clínico activo, único, randomizado en 13 sitios en EEUU que compara los 2 procedimientos quirúrgicos más comunes para el tratamiento de NEC perforada. Hasta que se complete este estudio clínico, una conclusión basada en la evidencia con respecto al óptimo procedimiento quirúrgico para NEC perforada está aún por ser determinada.⁽⁷⁾

PREVENCION

En este acápite cabe mencionar que las siguientes medidas son apoyadas en medicina basada en evidencia.

* *Inmunoglobulina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer*^(3,11)

Un estudio clínico randomizado, Eibl. cols., avalaron la eficacia de preparado oral de inmunoglobulinas (73% - IgA e 26% - IgG) para prevención de ECN en RN que no recibían leche materna. Otros autores observaron una reducción significativa de ECN grupo no tratado (0% *versus* 6,6%). De forma semejante, Rubaltelli et al. notaron una reducción significativa de casos de ECN en niños alimentados exclusivamente con fórmulas 2

En tanto, Foster & Cole, realizando a metanálisis para *Cochrane Library*, concluyeron que las evidencias existentes actualmente no respaldan la utilización en la práctica clínica de inmunoglobulina oral para a prevención da ECN, así como su uso da inmunoglobulina endovenosa.

** Administración de suplementos de arginina para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros (4)*

Se observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar ENC (cualquier estadio) en el grupo de arginina en comparación con el grupo de placebo (rr 0,24; [ic del 95%: 0,10; 0,61], dr -0,21 [ic del 95%: -0,32; 0,09]). no se observaron efectos secundarios significativos directamente atribuibles a la arginina. se espera que pronto hayan mas estudios sobre esta medida debido a que de todos los trabajos realizados solo 1 cumplió los requisitos del análisis, pero profundizado en el tema se logra comprender que los estudios favorecen su utilización como medida preventiva.

** Administración de pro- bióticos (12,13)*

Un estudio en Taiwán cuyo objetivo era evaluar la eficacia de los probióticos en reducir la incidencia y severidad de ECN en RNMBP, demostró que la incidencia de muerte o ECN fue significativamente menor en el grupo estudiado, y da mejores resultados si se combina con leche materna. Son microorganismos que regulan la flora

microbiana, mejorando la permeabilidad gastrointestinal y aumentando la resistencia de la mucosa contra la invasión bacteriana

**Antibióticos enterales para la prevención de ECN en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer (8)*

Las pruebas indican que los antibióticos orales reducen la incidencia de ECN en los recién nacidos de bajo peso al nacer. Sin embargo, todavía existen dudas acerca de los resultados adversos, especialmente en lo que respecta al desarrollo de bacterias resistentes. Para poder tratar esta cuestión en mayor profundidad, se necesitaría un ensayo amplio con un tamaño de muestra suficiente como para examinar todos los beneficios y perjuicios importantes. Se deben evaluar los resultados adversos asociados a la infección y realizar estudios microbiológicos sobre el desarrollo de bacterias resistentes

** Lactancia*

La lactancia materna exclusiva (LME) disminuye la incidencia de ECN porque le confiere protección inmunológica al neonato, madurez del enterocito, así como la presencia de inmunomoduladores que regulan la respuesta inmunológica a nivel intestinal. La administración de fórmulas enterales e hiperosmolares condiciona lesiones del enterocito con distensión abdominal y la producción de gas intraluminal, lo que aumenta la isquemia del intestino y disminuye su perfusión. También aumentan la circulación del factor de agregación plaquetaria (FAP) que potencializa el daño a nivel hístico y de la Endotelina-I, por lo que en la actualidad la LME se utiliza aún en el paciente crítico ingresado en la Terapia Intensiva Neonatal para evitar la ECN. Por esto es necesario hacer una valorización más adecuada de los factores predisponentes de la ECN de manera tal que se haga un diagnóstico precoz y una orientación terapéutica encaminada a prevenir esta entidad la cual contribuirá a reducir su morbilidad y mortalidad. (1,3)

REFERENCIAS

1. Mena Miranda y cols ; "Factores de riesgo asociadas a mortalidad por Enterocolitis Necrosante" ; Rev Cubana Pediatr 1998;70(4):165-9. Disponible en:..
2. Diniz de Oliveira y cols; " Avanços em enterocolite necrosante" ; Journal de Pediatria . (Rio de J.) v.81 n.1 supl.1 Porto Alegre mar. 2005
3. Foster J, Cole M ; "Inmunoglobulina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer" ; Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1; citar numero de articulo CD001816-ES; NSW AUSTRALIA; 2006. DISPONIBLE EN: www.update-software.com
4. Shah P, Shah V; "Administración de suplementos de arginina para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros"; Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1; citar numero de articulo CD004339-ES; Ontario CANADA; 2006 ; disponible en : www.update-software.com
5. Méndez F y cols; "Enterocolitis necrotizante, experiencia de 15 años"; Rev. Chilena de pediatría v.71 n.5 Santiago set. 2000. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo>.
6. Pourcyrus M y cols; "Proteína C reactiva y enterocolitis necrosante neonatal" ; Rev Chil Infect 2006; 23 (1): 85-86 Rev. chil. infectol. v.23 n.1 Santiago mar. 2006.Disponible en : <http://www.scielo.cl/>
7. Sato, Keith; "Drenaje abdominal versus laparotomía en Enterocolitis necrotizante"; Clinics Perinatology 31 (2004) 577- 589. 2004. disponible en: www.prematuros.cl/webfebrero05/necdrenaje.html
8. Bury RG, Tudehope D; "Antibióticos enterales para la prevención de la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer" ; Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1; citar numero de articulo CD000405-ES; Tasmania AUSTRALIA ; 2006 ; DISPONIBLE EN : www.update-software.com
9. Updegrove K.; "Necrotizing Enterocolitis: The Evidence for Use of Human Milk in Prevention and Treatment"; J Hum Lact 20(3);, Texas EEUU; 2004: 335-339. disponible en: <http://jhl.sagepub.com/cgi/reprint/>
10. Kennedy K, Tyson J, Chamnanvanakij S;" Incremento rápido versus lento de la alimentación para estimular el crecimiento y prevenir la enterocolitis necrotizante en neonatos de bajo peso al nacer alimentados por vía parenteral"; Biblioteca Cochrane Plus, 2006Número 1; citar numero de articulo CD001241-ES; Houston EEUU; 1999.
11. Precioso A, Mascaretti R; "Necrotizing enterocolitis, pathogenesis and the protector effect of prenatal corticosteroids"; Revista do Hospital das Clínicas (Sao Paulo). v.57 n.5 São Paulo sep./oct. 2002 pag 243-248.
12. , , , , , y cols; "Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants."; Pediatrics V. 115 No. 1 January 2005, pag. 1-4; citar numero de articulo: doi:10.1542/peds.2004-1463; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Kliegman R; "Prevention of Necrotizing Enterocolitis With Probiotics"; Pediatrics V. 115 No. 1 January 2005, pag. 171-172; citar numero de articulo: doi:10.1542/peds.2004-2271; disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org>
14. Walsh MC, Kliegman RM;"Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria". Pediatr Clin North Am 1986; 33: 179-201. Disponible en: <http://www.bireme.br/cgi>