



Revisión y actualización de enterocolitis necrosante

Juan José Gasque-Góngora^{1,*}

¹ Unidad de Neonatología, Hospital General O'Horán.

RESUMEN

La enterocolitis necrosante (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente al pretérmino con muy bajo peso al nacer. La incidencia reportada varía de un país a otro de 5 a 15%. La patogénesis de la ECN es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la integridad del tracto gastrointestinal (TGI) se ve comprometida como resultado de la interacción de inadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia. La mortalidad continúa siendo elevada (20-50%) a pesar de importantes avances en el cuidado del prematuro extremo. Las medidas preventivas utilizadas han mostrado un gran impacto sobre la incidencia y morbilidad de la ECN. Los sobrevivientes pueden tener complicaciones y secuelas a corto y largo plazo, como sepsis, colestasis, desnutrición extrauterina, síndrome de intestino corto y alteraciones en el crecimiento y neurodesarrollo (35%).

Palabras clave: Recién nacido pretérmino, enterocolitis necrosante.

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most frequent gastrointestinal disease and surgical emergency of preterm newborns; it is seen predominantly in preterm infants with very low birth weight. The reported incidence changes from one country to another, ranging from 5 to 15%. The pathogenesis is multifactorial and unclear, but it is theorized that the integrity of the gastrointestinal tract is compromised as a result of intestinal immaturity, altered microbiota, enteral feeding and ischemia. Despite remarkable advances in the care of extremely premature infants, the mortality remains high (20-50%). Preventive measures have shown a great impact over the incidence and morbidity of NEC. Survivors may have complications and consequences in the short and long term, such as sepsis, cholestasis, extrauterine malnutrition, short bowel syndrome and alterations in growth and neurodevelopment (35%).

Key words: Preterm infant, necrotizing enterocolitis.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer. Se reporta una incidencia de 5-15%. La patogénesis es multifactorial y aún no está claramente definida. En estadios iniciales, la ECN es difícil de diagnosticar, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden observarse también en sepsis. El

manejo médico de los neonatos con ECN incluye soporte respiratorio y cardiovascular, ayuno, descompresión gástrica con sondaje orogástrico y antibióticos de amplio espectro. Un 20-40% de los casos requiere cirugía. A pesar de avances en los cuidados del prematuro con muy bajo peso, la mortalidad continúa siendo elevada y varía de 20 a 50%, dependiendo de la severidad de la ECN y la edad gestacional del neonato.¹⁻⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia reportada de ECN es de uno por 1,000 nacidos vivos. Afecta predominantemente al prematuro con muy bajo peso y solamente el 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o casi a término. La incidencia es inversamente proporcional a la edad

* **Correspondencia:** JJGG, jgasque54@hotmail.com

Conflicto de intereses: El autor declara que no tiene.

Citar como: Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr 2015; 82(5):175-185.

[Review and update on necrotizing enterocolitis]

Financiamiento: No tuvo financiamiento público ni privado.

gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de ECN tienen menos de 32 semanas de gestación; ocurre en el 11-15% de los que pesan menos de 1,000 g y en el 4-5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 g. Varios investigadores reportan que existe variación en la incidencia de la ECN entre diferentes países y en un mismo país debido a las características de la población, diferencias en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de probióticos.¹⁻⁵

FACTORES DE RIESGO

En el neonato pretérmino, se reportan como factores de riesgo de ECN la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), la inmadurez intestinal, la disbiosis (alteración de la microbiota), la sepsis, el tipo de alimentación y la isquemia. Mientras que en los neonatos de término que desarrollan ECN se reportan la hipoxia-isquemia, asfisia, enfermedad cardíaca congénita, hipotensión y sepsis.¹⁻⁵

Factores genéticos. Los factores genéticos contribuyen en la patogenia de la ECN. Algunas mutaciones aumentan el riesgo, en particular, la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, que es esencial para preservar la función de la barrera intestinal. Otras alteraciones reportadas son el polimorfismo de los receptores *toll-like* y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (FNκB1) y FNκBIA.^{2,4}

Retraso del crecimiento intrauterino. Los prematuros con RCIU son considerados de riesgo para desarrollar ECN, especialmente cuando tienen un Doppler antenatal (de aorta o arteria umbilical) con flujo mesentérico al final de la diástole ausente o reverso. Sin embargo, estudios recientes que han examinado esta asociación reportan resultados inconsistentes. Un metaanálisis que compara la incidencia de ECN en neonatos pretérmino con RCIU con los que no tuvieron, reporta que la incidencia fue al menos 2.5 veces mayor en prematuros con RCIU.¹⁻⁵

Inmadurez intestinal. El más consistente e importante factor de riesgo de ECN es la inmadurez intestinal. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de ECN debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, merma de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. En el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped (ba-

rrera física) y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) están alteradas. La permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia bacteriana e incrementa la permeabilidad de la mucosa; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de ECN. La estrecha unión entre las células epiteliales del tracto gastrointestinal sirve como barrera protectora, por lo que cualquier alteración o disrupción de esta barrera aumenta la permeabilidad intestinal a la alimentación enteral y microbiota.¹⁻⁵

Muchas de las limitaciones de la estructura y función de la barrera intestinal relacionadas con la prematuridad contribuyen al desarrollo de ECN. Se han identificado varios receptores *toll-like* (TLR2, TLR4, TLR9) en la superficie del epitelio intestinal, los cuales son importantes componentes del sistema inmune innato del intestino, cuya principal función es mantener la integridad de la barrera intestinal, reparar el tejido dañado e identificar patógenos en la luz del intestino. La activación de la señal del receptor TLR4 humano juega un papel crucial en el desarrollo de la ECN; los efectos de la respuesta mediada por este receptor incluyen la falla de la barrera intestinal, translocación bacteriana, inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de mediadores proinflamatorios como las interleucinas (IL) 1, 6, 8, 18, factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, tromboxanos, radicales libres de oxígeno y el factor de necrosis tumoral.¹⁻⁵

Alimentación enteral. La alimentación enteral es el segundo factor de riesgo más importante de ECN, ya que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado; ocasionalmente ocurre en neonatos que nunca han sido alimentados. Los mecanismos propuestos por los cuales la alimentación incrementa el riesgo de ECN incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 5) activación de la respuesta inflamatoria.⁶

El ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana. Como resultado, es una práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 mL/kg/día a intervalos de dos a seis horas.⁶

La relación exacta entre la alimentación enteral y la ECN es poco clara, pero se le relaciona con el tipo de

leche, el volumen y la rapidez de incremento de ésta. La alimentación con fórmula aumenta el riesgo de ECN, mientras que la leche materna lo disminuye. Se ha demostrado que la fórmula para prematuros modifica la microbiota del tracto gastrointestinal, y es aceptada la hipótesis de que la alimentación enteral (substrato) en presencia de colonización intestinal por bacterias patógenas provoca una acentuada respuesta inflamatoria en las células del epitelio intestinal inmaduro, lo que inicia la patogénesis de la ECN.¹⁻⁵

El tiempo óptimo de inicio y progresión de la alimentación enteral permanece como un área con falta de fuerte evidencia científica, lo que resulta en la gran variedad de protocolos de alimentación que existen en diferentes unidades neonatales. Sisk y colaboradores afirman que el inicio temprano de la alimentación enteral (1-4 días) disminuye el riesgo de ECN, lo que se corrobora en un reciente trabajo realizado por Kirstman.^{6,7} Mientras que Morgan y su grupo, en una revisión Cochrane de cinco estudios aleatorizados controlados (600 prematuros con peso < 1,500 g) reportan que no existe evidencia de que el inicio temprano (< 4 días) o el retraso en el progreso de la alimentación enteral (> 5-7 días) aumenten el riesgo de ECN (RR 0.89, 95% IC, 0.58-1.37), pero al aumentar la duración de la nutrición parenteral total (NPT) incrementa el riesgo de complicaciones metabólicas y sepsis. En un metaanálisis reciente de cuatro estudios aleatorizados controlados (496 neonatos < 32 semanas, peso < 1,500 g) que comparan el incremento lento de la alimentación enteral (10-20 mL/kg/día) versus rápido (25-35 mL/kg/día) no se encontró diferencia significativa en la incidencia de ECN (RR 0.91, 95% IC, 0.47-1.75). En resumen, la alimentación temprana y el avance rápido de la alimentación no se asocian con incremento del riesgo de ECN y resultan en disminución del tiempo en lograr una alimentación enteral completa y menor estancia hospitalaria.⁷⁻¹¹

Microbiota intestinal. Otro factor de riesgo importante es la microbiota intestinal. El hecho de que la ECN típicamente se desarrolle después de una extensa colonización del tracto gastrointestinal y que la terapia probiótica pueda prevenir el desarrollo de esta enfermedad soporta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. Se ha demostrado que la colonización de la sonda de alimentación contribuye al desarrollo de ECN; las bacterias comúnmente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Clostridium* sp. Aunque se han aislado otras bacterias de los géneros *Fusobacterium*, *Bacteroides* y *Firmicutes* (*Clostridium* conglomerado o *perfringens*),

éstas son menos frecuentes. Cabe señalar que la mayoría de los casos de ECN están asociados con más de un microorganismo patógeno. Por otra parte, se reporta que la sepsis nosocomial es un factor de riesgo para ECN, ya que en el 30% de los casos los hemocultivos son positivos a bacterias Gram negativas o Gram positivas. Varios investigadores afirman que el uso prolongado de antibióticos empíricos y los inhibidores de la acidez gástrica (ranitidina, omeprazol) alteran la microbiota y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas que predisponen al desarrollo de ECN.^{1-5,12,13}

Isquemia. La isquemia intestinal debida a hipoxia-isquemia se reporta como factor de riesgo importante de ECN en los casos de aparición temprana en neonatos de término y cercanos al término. El desarrollo de ECN en el neonato se ha asociado con factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica selectiva, como ocurre en las cardiopatías congénitas, persistencia del conducto arterioso (PCA) hemodinámicamente inestable, administración de indometacina o ibuprofeno y exsanguineotransfusión. A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 (ET1); cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular.¹⁻⁵

En un reciente estudio se reporta que durante el tratamiento de la PCA con indometacina e ibuprofeno, la alimentación enteral mínima no aumenta el riesgo de ECN y disminuye el tiempo en que se logra la alimentación enteral completa. En una revisión Cochrane que compara el ibuprofeno con la indometacina en el tratamiento de la PCA, se concluye que el ibuprofeno se asoció con ECN con menor frecuencia que la indometacina. Aunque la administración de ibuprofeno no disminuye el flujo sanguíneo mesentérico, produce alteraciones en la permeabilidad gastrointestinal y puede ocasionar perforación intestinal.^{14,15}

Transfusión de paquete globular. La transfusión de paquete globular (PG) aumenta el riesgo de ECN cuando se administra a neonatos pretérmino que reciben alimentación enteral. En su metaanálisis de 11 estudios retrospectivos, Mohamed y Shah reportan la asociación de la transfusión de PG con ECN. Uno de los estudios incluidos afirma que el 56% de los casos de ECN ocurrieron 48 horas después de la transfusión de PG (rango: 36-72 horas), y al suspender la alimentación enteral durante la transfusión, la incidencia de ECN disminuyó de 5.3 a 1.3%.^{16,17}

PATOGENIA

La ECN es una enfermedad inflamatoria severa del intestino que afecta comúnmente al íleo y colon. Su patogénesis es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la interacción de inmadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune, sobre-reacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores *toll-like* (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos), lo que ocasiona disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), FAP y gran cantidad de bacterias a la submucosa, lo que desencadena la liberación de varios mediadores proinflamatorios (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNκB, leucotrienos, tromboxanos) que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o grueso y disfunción

microcirculatoria con liberación de ET1, lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis (Figura 1).^{1,2,18,19}

CLASIFICACIÓN

En el año de 1978, Bell y colaboradores clasificaron la ECN en tres estadios basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente, Walsh y Kliegman realizaron la modificación de estos criterios y subdividieron cada estadio en A o B de acuerdo con los signos clínicos, radiológicos y las estrategias terapéuticas (Cuadro 1).²⁰

CUADRO CLÍNICO

La ECN se observa predominantemente en prematuros menores de 32 semanas y/o con peso menor de 1,500 g. La presentación clínica de la ECN puede variar de signos no específicos que progresan insidiosamente por varios días a un inicio fulminante en pocas horas con signos gastrointestinales, disfunción multiorgánica y choque. La edad de inicio de los síntomas es inversa-

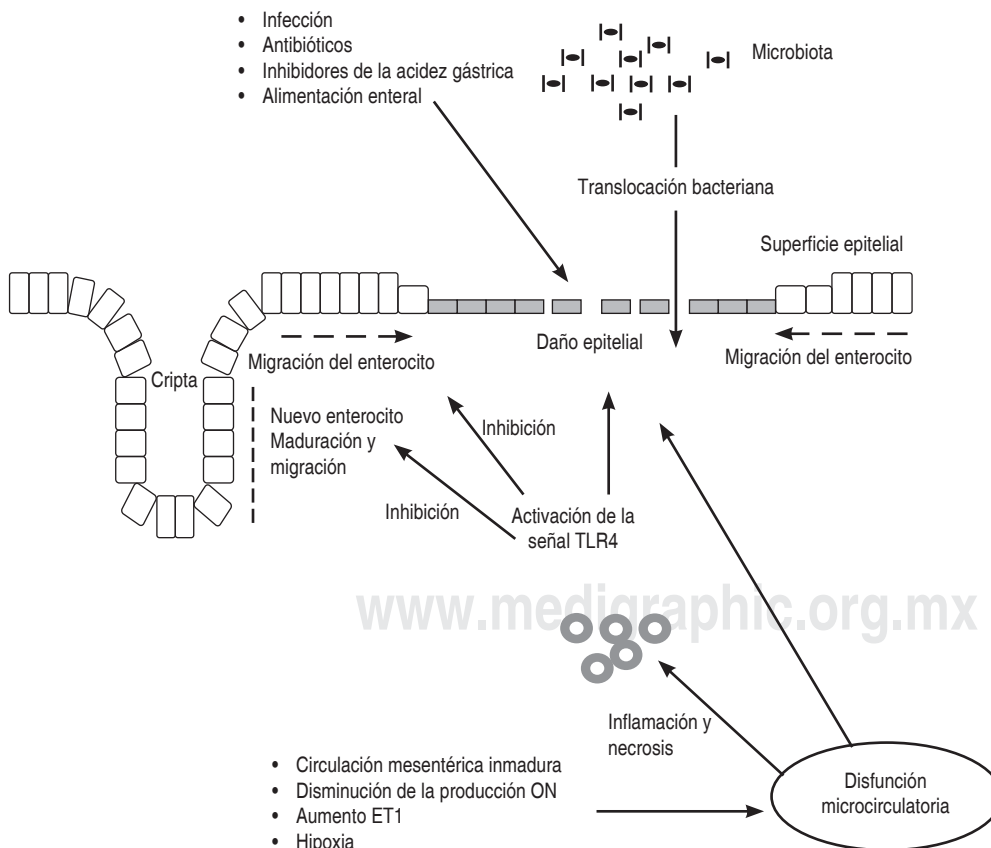


Figura 1.

Patogénesis de la ECN. Esquema modificado de Terrin y cols. Biomed Res Int. 2014; 2014: 543765.

Cuadro 1. Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman.

Estadio	I	II A	II B	III A	III B
	Sospecha	ECN leve	Moderada	Severa	Severa
Signos sistémicos	IA: inestabilidad térmica Apnea Bradycardia IB: los mismos	Los mismos que en el estadio I	Acidosis leve Trombocitopenia	Apnea VM Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Deterioro rápido y shock
Signos abdominales	Aumento del RG Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces IB: sangre fresca por recto	Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales Sangre abundante en heces	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de ruidos intestinales Edema de pared equimosis, induración
Signos radiológicos	Normal o íleo leve Igual IA y B	Íleo, dilatación de las asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafragmático Neumoperitoneo

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201.

mente proporcional con la edad gestacional. La mayoría de los casos de ECN (> 95%) se desarrollan después de que inicia la alimentación enteral, habitualmente en la segunda semana de vida (8-10 días), cuando reciben un aporte enteral de 100-120 mL/kg/día, aunque en neonatos pretérmino < 28 semanas, el cuadro clínico inicial ocurre más tarde, con edad media de 21 días.^{1-5,20}

En los estadios iniciales, los neonatos con ECN pueden presentar inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia y signos gastrointestinales como aumento de residuos gástricos, distensión abdominal, vómito biliar y sangre visible u oculta en heces; muchos de estos signos no son específicos y pueden observarse en otras enfermedades como la sepsis con íleo secundario. La progresión a ECN ocasiona distensión abdominal importante con asas intestinales visibles o palpables, aumento de sensibilidad a la palpación, edema o eritema de la pared, equimosis y ascitis. Una pequeña proporción presenta masa abdominal palpable y/o persistencia de datos de obstrucción intestinal. Adicionalmente a estos signos gastrointestinales, se observan otros de deterioro clínico, que incluyen inestabilidad térmica, hipovolemia, taquicardia y dificultad respiratoria mo-

derada; en los casos más severos encontramos datos de respuesta inflamatoria sistémica con hipotensión que requiere de manejo inotrópico, falla respiratoria que requiere incremento del manejo ventilatorio, coagulopatía y falla renal. De suma importancia es el monitoreo clínico y radiológico continuo para detectar la progresión de la enfermedad, datos de perforación intestinal u otra indicación de intervención quirúrgica, como la falta de respuesta al manejo médico.^{1-5,20}

LABORATORIO

Hasta el presente no hay marcadores bioquímicos específicos de la ECN. Entre los hallazgos podemos observar anemia, aumento o disminución de los leucocitos (a menudo con bandemia), trombocitopenia (la disminución rápida es un signo de progresión o mal pronóstico) y PCR positiva (la persistencia o incremento puede ser un signo de progresión). Otras alteraciones reportadas son la disminución de los monocitos (dato de progresión o mal pronóstico) y la aparición temprana y persistente de eosinofilia (predictor de mal pronóstico durante la convalecencia). También podemos observar

hipo- o hiperglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica y anomalías de las pruebas de coagulación (TP, TPT, fibrinógeno).^{1-5,20,21}

BIOMARCADORES

Los biomarcadores clínicos son confiables para predecir cuándo va a ocurrir, en qué momento inicia y la progresión de la ECN. Los marcadores específicos intestinales que se han investigado incluyen los ácidos grasos ligados a proteínas (I-FABP), claudin 3 (en orina) y calprotectina (en heces). Se reportan niveles elevados del radio creatinina-I-FABP en pacientes con ECN estadios II-III de Bell, que correlacionan con la severidad de la enfermedad. Recientemente, otros investigadores reportan niveles elevados de otro biomarcador llamado S100 mieloide ligado a proteína (S100 A8/A9) en individuos que necesitaron cirugía. Sin embargo, no han demostrado utilidad para identificar signos tempranos de daño intestinal antes de que se produzca la liberación desregulada de la cascada de la inflamación, y hasta la fecha ninguno ha mostrado evidencia científica clara para reducir la morbilidad y mortalidad en la ECN. Se han investigado otros marcadores no específicos, como la proteína C reactiva, procalcitonina, IL-6, IL-8 y neutrófilos CD64 para la detección temprana, pero la mayoría de éstos no pueden diferenciar la ECN de otras condiciones infecciosas o inflamatorias.^{2,4,21,22}

RADIOGRAFÍA ABDOMINAL Y ULTRASONIDO

La radiografía de abdomen contribuye con información importante. Se debe realizar en dos posiciones, AP y lateral izquierda, seriadas para poder visualizar los hallazgos característicos y clasificar el estadio de la ECN. Los signos radiográficos tempranos no son específicos y son similares a los observados en sepsis con íleo: niveles aire-líquido, dilatación de las asas del intestino, engrosamiento de la pared. El diagnóstico de ECN se realiza al observar signos radiológicos de neumatosis intestinal, gas en vena porta o asa intestinal fija. Si la enfermedad progresa, podemos también encontrar ascitis y neumoperitoneo. Este último hallazgo no es específico de ECN, ya que también puede observarse en neonatos con perforación intestinal espontánea. En el 50% de los neonatos con ECN que requieren cirugía, no observamos aire libre subdiafragmático en la radiografía de abdomen, pero podemos observar líquido libre en el ultrasonido.^{1-5,20}

El ultrasonido abdominal ha comenzado a ser un estudio adicional en la evaluación radiográfica del pre-

maturo con sospecha de ECN; en estadios tempranos, pueden observarse puntos ecogénicos y ecogenicidad densa granular. En un reciente reporte de 44 neonatos con ECN, se realizaron 55 estudios de ultrasonido que se correlacionaron con las imágenes radiológicas y los resultados clínicos. Los hallazgos de colección focal de líquido, líquido libre ecogénico, incremento de la densidad ecogénica de la pared intestinal y aumento del espesor de la pared intestinal fueron estadísticamente significativos en predecir resultados desfavorables; sin embargo, varios autores coinciden en que la utilidad del ultrasonido abdominal en la ECN depende de la habilidad de quien realiza el estudio. Se han investigado estudios contrastados de tomografía y resonancia magnética, pero son de poca utilidad para el diagnóstico y seguimiento en neonatos con ECN (*Figuras 2 y 3*).¹⁻⁵

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los signos típicos de la ECN clásica en el pretérmino inician en la segunda semana de vida e incluyen datos de intolerancia alimentaria, distensión abdominal importante, sangre en heces, signos sistémicos y hallazgos en la radiografía de abdomen de neumatosis intestinal, gas en vena porta o ambos (*Cuadro 1*). Hay varias condiciones que producen un cuadro semejante a la ECN, entre las que encontramos al íleo secundario a sepsis y la perforación intestinal espontánea o secundaria a medicamentos (ibuprofeno, dexametasona e hidrocortisona).²⁻²⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ECN depende de la severidad de la enfermedad. En los dos primeros estadios de ECN, el tratamiento médico inicial involucra el cese inmediato de la alimentación enteral y el empleo de NPT, descompresión del abdomen mediante sonda orogástrica y antibióticos parenterales de amplio espectro. La cobertura antimicrobiana debe incluir especies entéricas aerobias y anaerobias; puede ser la combinación de ampicilina o vancomicina –para cubrir gérmenes Gram positivos– con un aminoglucósido como la gentamicina o cefotaxima –para cubrir Gram negativos– y metronidazol en caso de perforación intestinal para anaerobios. Posteriormente, los antibióticos pueden ser modificados adecuadamente con base en los resultados de los cultivos.^{1-5,20,27-30}

En el estadio de sospecha de ECN, se sugiere una breve interrupción de la alimentación enteral (dos días), monitoreo radiológico abdominal, BHC, plaque-

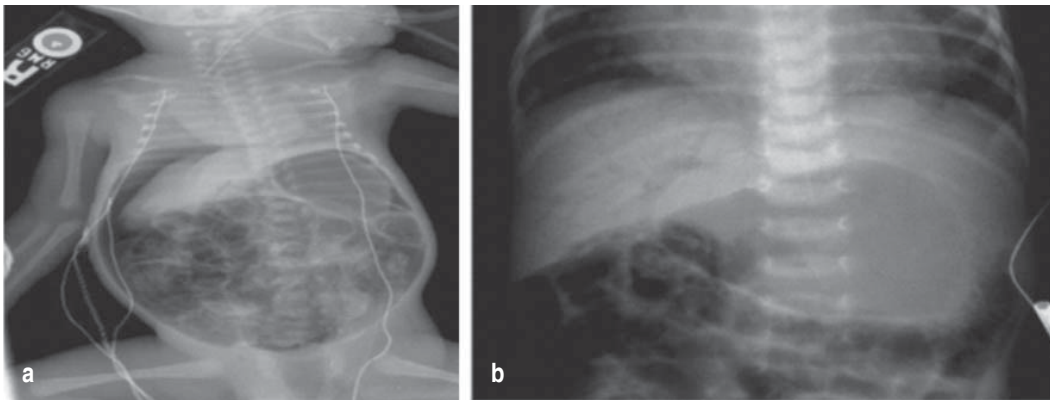


Figura 2.

- a. Neumatosis intestinal y neumoperitoneo
b. Gas en vena porta.

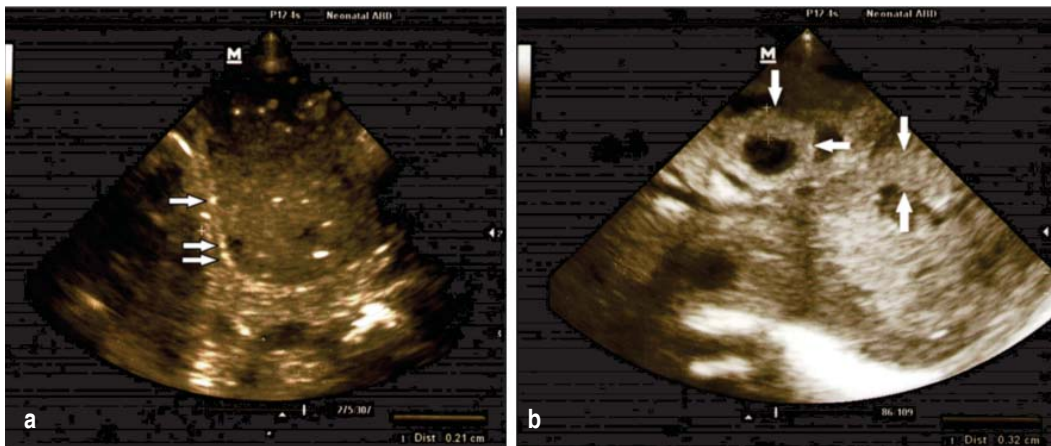


Figura 3.

- a. Se observan múltiples puntos ecogénicos (flechas) asociados con engrosamiento del borde de la pared intestinal (1 mm), hallazgos que son indicativos de aire intramural o neumatosis intestinal. b. Aumento del espesor de la pared intestinal (flechas), asociado con mínima cantidad de líquido libre.

tas, PCR cada 48 horas, tomar hemocultivo e iniciar un curso breve de antibióticos (tres días). **Cuando se confirma el diagnóstico (estadio II)**, se debe suspender la alimentación enteral por 5-7 días, realizar monitoreo radiográfico abdominal cada 12-24 horas e índices de sepsis cada 24 horas, tomar hemocultivo e iniciar doble esquema antibiótico administrado IV por 7-10 días. **En los casos que requieren cirugía**, se recomienda ayuno por 7-10 días, descompresión del abdomen con sondaje orogástrico y tratamiento con una combinación de dos o tres antibióticos IV por 10-14 días, así como soporte respiratorio y vasopresor.^{1-5,21}

Manejo quirúrgico. Un 20-40% de los neonatos con ECN requiere cirugía. Se precisa tratamiento quirúrgico cuando hay fuerte sospecha de perforación intestinal o ésta se confirma. Existe controversia en relación con el procedimiento quirúrgico primario que debe realizarse. Un largo estudio multicéntrico que compara el uso de drenaje peritoneal versus laparotomía exploradora falló en demostrar ventaja de un procedimiento sobre otro y concluyó que el riesgo

de mortalidad es más elevado con el drenaje peritoneal.^{1-5,27-29} En una reciente encuesta internacional del manejo quirúrgico de la ECN, Zani y colaboradores reportaron que la mayoría realiza laparotomía (73%) como tratamiento primario, mientras que sólo el 27% opta por el drenaje peritoneal. Sin embargo, el 47% considera que el drenaje peritoneal es importante para lograr la estabilización y transporte en los casos graves.³⁰

El procedimiento quirúrgico puede variar dependiendo de los hallazgos quirúrgicos de la ECN: si la lesión es focal, multifocal o panintestinal; si es focal y el neonato está estable, sólo requiere resección y anastomosis término-terminal; si es multifocal, enterostomía proximal; cuando es panintestinal, se debe realizar yeyunostomía proximal.²⁷⁻²⁹

Manejo nutricional. El manejo nutricional de los neonatos post-ECN puede ser complejo y depende de la severidad de la enfermedad, los procedimientos quirúrgicos utilizados y complicaciones. En pacientes con ECN, una NPT prolongada es muchas veces

necesaria para optimizar la nutrición del neonato pretérmino mientras el tracto gastrointestinal se recupera y retorna a su funcionamiento normal. En relación con el manejo con NPT, hay que hacer varias consideraciones: durante la fase inicial postoperatoria, los requerimientos energéticos aumentan 10-15%; hay que realizar monitorización continua y estrecha del balance de líquidos, el aporte de nutrientes y electrolitos séricos debido a las pérdidas gastrointestinales;³⁰ se recomienda el uso de grasas endovenosas con ácidos grasos omega 3 para ayudar a la recuperación del proceso inflamatorio, particularmente si el sujeto presenta sepsis y/o colestasis por NPT prolongada.^{1,12} Bohnhorts y colaboradores compararon el empleo de alimentación enteral (AE) temprana versus tardía en neonatos con ECN; el tiempo promedio de ayuno en los casos no quirúrgicos del grupo de alimentación temprana fue de cuatro días contra siete en los casos que requirieron cirugía. En el grupo de AE tardía, el tiempo de ayuno fue de 10 días en los no quirúrgicos y de 13 en los que requirieron cirugía. La AE temprana post-ECN no ocasionó eventos negativos en los prematuros y se asoció con disminución significativa de infecciones nosocomiales debidas al catéter y hospitalización más breve.^{1,31}

Al reiniciar la vía enteral en los casos no quirúrgicos, se recomienda de preferencia utilizar leche materna (LM) o fórmula para prematuros, con incremento gradual de 10-35 mL/kg/día. **En los casos de ECN que hayan requerido cirugía**, hay que tomar en cuenta el tipo de procedimiento quirúrgico utilizado. Si no se realizó resección intestinal amplia y sólo se efectuó anastomosis término-terminal, se aconseja iniciar con LM o fórmula para prematuros; pero si hubo ayuno prolongado y resección intestinal, se sugiere iniciar una fórmula semielemental (Alfare, Pregestimil, Alimentum) Si al incrementar la LM o fórmula para prematuros el neonato presenta distensión abdominal y/o vómitos, debemos realizar RX de abdomen para descartar obstrucción por bridas o **estenosis intestinal** que requiera una segunda intervención quirúrgica; en estos casos, al reiniciar la vía enteral debemos hacerlo con una fórmula semielemental. Si el paciente tiene **colestasis**, se prefiere el empleo de LM o una fórmula semielemental. Si se sospecha de **síndrome de intestino corto** por el antecedente de resección intestinal amplia, al reiniciar la alimentación enteral se recomienda utilizar una fórmula semielemental, y si no la tolera, debemos utilizar una fórmula a base de aminoácidos (Neocate o EleCare) (Cuadro 2).^{12,32}

Cuadro 2. Manejo nutricional post-ECN.

ECN estadios I-II

- Alimento de elección: LM o fórmula para prematuros y, en algunos casos, fórmula semielemental.
- Administrar en bolos cada tres horas.
- Rango de aumento: 10-35 mL/kg/día.

ECN severa o quirúrgica

- Fórmula de elección: LM o fórmula semielemental y, en algunos casos, fórmula a base de aminoácidos.
- Administrar por sonda orogástrica (SOG) continua, con introducción gradual de bolos según la tolerancia.
- Rango de aumento: 10-35 mL/kg/día.
- Considerar adicionar zinc y L-carnitina si la NPT se prolonga.
- Evaluar la posibilidad de sobrecimiento bacteriano en caso de NPT prolongada y terapia médica apropiada.

Síndrome de malabsorción

- Alimento de elección: fórmula semielemental o a base de aminoácidos.
- Administrar por SOG continua con introducción gradual de bolos según la tolerancia.
- Rango de aumento: 10-35 mL/kg/día.
- Considerar agregar zinc, L-carnitina, vitaminas ACD, calcio y hierro.
- Evaluar la posibilidad de sobrecimiento bacteriano si hubo NPT prolongada y terapia médica apropiada.
- Reemplazo de líquidos y electrolitos basados en el volumen de las pérdidas gastrointestinales.

Colestasis

- Alimento de elección: iniciar alimentación enteral mínima (AEM) a la brevedad posible con LM o una fórmula semielemental.
- Administración continua o en bolos.
- Rango de aumento: 10-35 mL/kg/día.
- Disminuir el aporte de cobre, manganeso, elementos traza y vitaminas ACD.
- Utilizar ácidos grasos omega 3 en la NPT, considerar emplear NPT cíclica.

COMPLICACIONES

Las complicaciones asociadas con ECN incluyen perforación intestinal, peritonitis, sepsis, sobrecimiento bacteriano del intestino delgado, ECN recurrente en el 4-10% de los casos, detención del crecimiento y desnutrición extrauterina.

Complicaciones quirúrgicas. Como complicaciones comunes se reportan el **prolapso o retracción de la estoma**, que ocurre en el 50% de los neonatos que sobreviven y a veces requieren nueva intervención

quirúrgica. En el postoperatorio inmediato ocurren pérdidas gastrointestinales a través de la estoma que causan **deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico**. En algunos casos de ECN severa, pueden requerirse varias intervenciones quirúrgicas para remover todas las áreas de necrosis y reanastomosar el intestino resecaado, lo que puede ocasionar **estenosis intestinal**, que habitualmente ocurre en los primeros meses después del procedimiento inicial, pero puede observarse años más tarde. **El síndrome de malabsorción intestinal** es la secuela más común en casos de ECN; se observa en el 25% de los sobrevivientes y puede ser anatómico (secundario a resección ileal) o funcional en el 50% de los casos.²⁷⁻²⁹

Otras complicaciones reportadas son la **colestasis y falla hepática** por empleo de NPT prolongada.^{1-4,6}

PRONÓSTICO

En neonatos con ECN se reporta una mortalidad elevada. La mortalidad varía de 20 a 50% dependiendo de la edad gestacional del neonato, la severidad de la enfermedad y la necesidad de cirugía. El riesgo de muerte aumenta a menor peso y edad gestacional al nacer.¹⁻⁵ Como datos clínicos de mal pronóstico se reportan la hipotensión con necesidad de empleo de aminas y el uso de ventilación mecánica.³³ En estudios de neuroimagen realizados en prematuros con ECN, podemos observar alteraciones en la sustancia blanca del cerebro. Recientemente, se afirma que la ECN afecta la mielinización de la región más rostral y central del cerebro inmaduro, lo que resulta en retraso de la conducción neural.^{21,34}

Las secuelas neurológicas se observan con mayor frecuencia en neonatos con ECN que requieren cirugía. A los que se les efectuó laparotomía tuvieron un mejor neurodesarrollo a los 18 meses de edad que a los que se les realizó drenaje peritoneal. Los recién nacidos con ECN presentan parálisis cerebral en un 20%, trastornos cognoscitivos en el 36% y trastornos del neurodesarrollo en el 35%.^{35,36}

PREVENCIÓN

Debido a que la ECN es la más común emergencia gastrointestinal, hasta la fecha se han realizado múltiples trabajos de investigación sobre estrategias preventivas antenatales y postnatales, basados en los mecanismos fisiopatológicos propuestos de esta enfermedad.^{1-5,23,37-47}

Leche materna. Existe un consenso general de que el empleo de leche materna (LM) es una de las

estrategias más efectivas para prevenir el desarrollo de ECN, ya que contiene factores inmunológicos (IgA, células inmunes, lactoferrina, prebióticos probióticos, etcétera). En el estudio centinela realizado por Lucas en 1990, reporta que la LM disminuye el riesgo de ECN de seis a 10 veces. Sin embargo, es importante señalar que el efecto protector de la LM parece ser dependiente de la cantidad que recibe el prematuro. Sisk y colaboradores, en una investigación prospectiva realizada en prematuros con muy bajo peso al nacer (MBPN), encontraron que un 10% de los que recibieron LM con aporte menor del 50% desarrollaron ECN, mientras que solamente el 3% de quienes tomaron más del 50% de LM desarrolló esta patología. Por cada 25% de incremento de la ingesta total de LM, hubo disminución en el riesgo de ECN del 38%. En un reciente estudio multicéntrico (1,272 prematuros con peso < 1,500 g), Meinzenerr y su grupo observaron que el 13% desarrolló ECN; por cada 10% de incremento de ingesta de LM, hubo disminución en la incidencia de ECN o muerte a los 14 días, por un factor de 0.83 (95% IC, 0.72-0.96).^{1-12,23}

Alimentación enteral estandarizada. El empleo de un protocolo de alimentación estandarizado disminuye la incidencia de ECN en 50 a 87%, según reportan Patole y colegas en un metaanálisis. Se revisaron seis estudios realizados de 1978 a 2003 con gran variación en los programas de alimentación enteral; sin embargo, la estandarización de la alimentación en todas las unidades neonatales disminuyó significativamente la incidencia de ECN, y uno de los estudios reporta una incidencia de 0%. La mayoría de los protocolos de alimentación asociados con disminución en la incidencia de ECN han utilizado incrementos de la vía enteral \leq 20 mL/kg/día. Similarmente, en un trabajo reciente, McCallie y su equipo, al comparar dos regímenes diferentes de alimentación enteral en prematuros con muy bajo peso al nacer, encontraron que al modificar el protocolo de alimentación por un régimen estandarizado, la incidencia de ECN disminuyó 84%.^{37,38}

Probióticos. Varios metaanálisis demuestran el efecto preventivo de los probióticos en la ECN; sin embargo, existen varias limitaciones de estos estudios, por ejemplo: el peso y edad gestacional de los prematuros es muy variable, hay diferencias en el tipo de microorganismos utilizados, la dosis y tiempo de administración. Por estos motivos, su uso rutinario no ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos. Cabe señalar que algunos países como Japón utilizan probióticos de manera rutinaria en prematuros con riesgo de ECN desde hace ya varios años, y un me-

taanálisis reciente reporta que el efecto preventivo es mayor cuando se usa una combinación de probióticos lactobacilos y *Bifidobacterium*.^{23,39-43}

Inmunonutrientes. Se han investigado varios inmunonutrientes en la prevención de la ECN, entre los que encontramos la arginina, L-citrulina, glutamina y cisteína, pero hasta la fecha ninguno de ellos ha mostrado un beneficio significativo para prevenir la ECN. En un reciente metaanálisis de cinco estudios (900 prematuros < 32 semanas), se señala que la suplementación de n-3 LCPUFAs (DHA, AA) se asocia con tendencia a disminuir el riesgo de ECN. El empleo de lactoferrina parece prevenir la progresión de la ECN a estadio II, aunque el número de estudios aún son insuficientes para recomendar su empleo.^{14,23,43}

Prebióticos. El metaanálisis reporta que el empleo de prebióticos (GOS, FOS, inulina, lactulosa) no previene el desarrollo de ECN.^{23,43-45}

Pentoxifilina. La pentoxifilina se ha utilizado en sepsis y ECN en neonatos pretérmino. Sin embargo, un metaanálisis reciente afirma que no ha demostrado ningún beneficio en la prevención y tratamiento de la ECN.

Kim señala que con las medidas preventivas adecuadas podemos disminuir significativamente la incidencia de ECN en el pretérmino con MBPN, y para lograrlo debemos combinar varias estrategias de prevención. Las acciones necesarias para tratar de llevar a cero la incidencia de ECN son: 1) utilizar un protocolo de alimentación estandarizado, 2) lactancia materna exclusiva, 3) minimizar la exposición a antibióticos y antiácidos (alteran la microbiota intestinal y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas) y 4) empleo de probióticos combinados, si las medidas anteriores no disminuyen la incidencia.²³

Medidas de eficacia comprobada. En resumen, entre las medidas de prevención que hasta la fecha han demostrado producir una disminución significativa de la incidencia de ECN están el empleo de un protocolo de alimentación enteral estandarizado, lactancia materna exclusiva y el uso de probióticos.^{18,39-45}

Estrategias promisorias. Finalmente, se han estado investigando otras estrategias de prevención de ECN, entre las que se encuentran la ingestión de células madre de líquido amniótico (estudios aún insuficientes) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).^{23,39-45}

REFERENCIAS

- Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16(3): 145-150.
- Neu J, Walker A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 255-264.
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 129(2): e298-304.
- Yahamanyam PK, Rasiah SV, Ewer AK. Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology.* 2014; 4: 31-42.
- Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis. How to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol.* 2014; 3(1): 1-9.
- Caplan MS. Necrotizing enterocolitis in preterm infants is related to enteral feeding, but the mechanisms remain uncertain and have changed over time. *Curr Pediatr Rep.* 2014; 2: 241-247.
- Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; 27: 428-433.
- Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm very low birth infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD000504.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 3: CD001970.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD001241.
- Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practice and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 1-10.
- Good M, Sodhi CP, Hackam D. Evidence based feeding strategies before and after the developmental of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(7): 875-884.
- Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis and fatal outcome in newborns. *Pediatrics.* 2012; 129: e40-45.
- Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(4): 397-400.
- Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013; 163(2): 406-411.
- Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011; 158: 403-409.
- Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis a metaanalysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129(3): 529-540.
- Kim JH. Necrotizing enterocolitis the road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 39-44.
- Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis. Prevention in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(1): 7-11.
- Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr.* 2014; 57: 505-513.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201.
- Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdeve O et al. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis

- and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2011; 87(10): 659-661.
23. Ng PC, Chan KY, Poon TC. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 149-159.
 24. Kamali K, Hosseini SR, Razavi SM, Ardakani N, Farnoodi MR. Complementary value of sonography in early evaluation of necrotizing enterocolitis. *Pol J Radiol.* 2015; 80: 317-323.
 25. Rao R, Bryowskib K, Mao J, Bunton D, McPherson C, Mathur A. Gastrointestinal complications associated with ibuprofen therapy for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2011; 31: 465-470.
 26. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014; 106: 289-295.
 27. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Sys Rev.* 2011; 6: CD006182.
 28. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment and outcome. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 2359-2367.
 29. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40(1): 135-148.
 30. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P et al. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015; 25(1): 27-33.
 31. Bohnhorts B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatrics.* 2003; 143(4): 484-487.
 32. Perks P, Abad-Jorge A. Nutritional management of the infant with necrotizing enterocolitis. *Practical Gastroenterology.* 2008; 59: 46-60.
 33. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2012; 32: 199-204.
 34. Jiang ZD, Wang C, Chen C. Neonatal necrotizing enterocolitis adversely neural conduction of the rostral brainstem in preterm babies. *Clin Neurophysiology.* 2014; 125: 2277-2285.
 35. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F193-198.
 36. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns. Pathogenesis, prevention and management. *Drugs.* 2008; 68(9): 1227-1238.
 37. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005; 90(2): F147-F151.
 38. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011; 31: S61-S67.
 39. Lin HY, Chang JH, Chung MY, Lin HC. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is it feasible? *J Formos Med Assoc.* 2014; 113(8): 490-497.
 40. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Update metaanalysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010; 125(5): 921-930.
 41. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho-Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 81-86.
 42. Fernández-Carrocera LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayon M et al. Double-blind randomized clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Med.* 2013; 98(1): F5-F9.
 43. Bernardo WM, Airesb FT, Carneiro RM, de Sá FP, Rullo VE, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(1): 18-24.
 44. Zhou P, Li Y, Ma LY, Lin HC. The role of immunonutrients in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants. *Nutrients.* 2015; 7: 7256-7270.
 45. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Ozyazici E, Beken S, Zenciro A et al. The ProPre-Save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2015; 166: 545-551.
 46. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via COX-2 dependent mechanism. *Gut.* 2013; 0: 1-10.
 47. Siggers J, Østergaard MV, Siggers RH, Skovgaard K, Mølbak L, Thymann T et al. Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 304: G864-G875.