

Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g

MARÍA EULALIA TAMAYO PÉREZ¹, MARÍA VICTORIA ARANGO RIVERA²,
CAROLINA TAMAYO MÚNERA²

RESUMEN

LA ENTEROCOLITIS NECROSANTE (ECN) es una grave enfermedad propia del recién nacido (RN) que afecta principalmente a los RN pretérmino (RNPT). Corresponde a una necrosis isquémica de la mucosa intestinal con mayor afección de la región ileocecal. La fisiopatología es compleja y en ella participan múltiples factores de riesgo que pueden ocasionar la enfermedad en un RN susceptible. Entre las diferentes teorías acerca de su aparición se observa reiteradamente que la prematuridad, la isquemia intestinal, la colonización bacteriana y la alimentación enteral se repiten como los factores de riesgo principales, los cuales pueden ser favorecidos por condiciones prenatales, perinatales o posnatales. Se revisan la fisiopatología y los factores de riesgo implicados en la génesis de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

ENTEROCOLITIS
FACTORES DE RIESGO

.....
¹ Neonatóloga Universidad de Barcelona, España, Docente de Neonatología Universidad de Antioquia

² Residente de Pediatría Universidad de Antioquia.

Recibido: septiembre 26 de 2006
Aceptado: octubre 23 de 2006

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY AND RISK FACTORS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS LESS THAN 1.500g

The Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious illness of the newborn that affects mainly the pre-term infant. It corresponds to a diffuse intestinal necrosis with more affection of the ileocecal region. The pathophysiology is complex and multiple risk factors can cause the illness in a susceptible infant. Among the different theories about their appearance is observed that prematurity, intestinal ischemia, bacterial colonization and enteral feeding are the main risk factors, which can be favored by prenatal, perinatal or posnatal conditions. The aim of this article is to review the pathophysiology and the risk factors described in the current evidence.

KEY WORDS

ENTEROCOLITIS
NECROTIZING
PRETERM INFANT
RISK FACTORS

INTRODUCCIÓN

LA ECN ES LA EMERGENCIA médico-quirúrgica gastrointestinal más frecuente del periodo neonatal, que se presenta con mayor incidencia

en los RNPT, contribuyendo de manera importante a la morbi-mortalidad en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

La incidencia global reportada recientemente es 7% (5-10%) en los RNPT de muy bajo peso al nacer (<1.500 g), incrementándose hasta el 15% en los neonatos de < 600 g; sólo 10% de los casos de ECN se presenta en RN de término.¹⁻⁹

Se estima una mortalidad general para la ECN entre el 5 y el 30%,⁸ variando según el peso al nacer: entre el 45 y 100% en los menores de 700 g y alrededor del 45% para los RN entre 750 y 1.000 g. Según su severidad la letalidad para el estadio I y II se encuentra entre el 8 y 10%, mientras que para el estadio III puede alcanzar hasta el 54%.⁹⁻¹¹

La ECN es una condición adquirida que se caracteriza por necrosis isquémica, inflamatoria y difusa de la mucosa y submucosa del tracto gastrointestinal, pudiéndolo afectar en toda su extensión desde el estómago hasta el ano, pero involucrando con mayor frecuencia la región ileocecal.^{12,13} Desde el punto de vista clínico, la ECN se presenta en un espectro continuo que va desde la simple sospecha hasta la ECN complicada.¹²

FISIOPATOLOGÍA

AUNQUE NO ESTÁ BIEN COMPRENDIDA, se ha propuesto que la perfusión intestinal, la colonización entérica por microorganismos y la alimentación enteral son tres pilares fundamentales en su patogénesis,^{5,8,9,14,15} considerando como primera instancia la mayor susceptibilidad del RNPT. No se ha dilucidado sin embargo cuál es el principal mecanismo específico que dispara la cascada inflamatoria que lleva al daño en la mucosa, ni su relación con los demás factores implicados.

DAÑO DE LA MUCOSA INTESTINAL: inflamación y apoptosis

EL FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP) ha sido encontrado como un mediador primario en la patogénesis de ECN que se relaciona con los tres factores implicados en su aparición.^{15, 16} En un modelo animal con ratas recién nacidas los estímulos comunes que se relacionan con ECN, como episodios de isquemia y reperfusión de la circulación mesentérica y alimentación con fórmula, aumentan sinérgicamente la expresión intestinal de fosfolipasa A₂ (encargada de la producción de FAP) y del RNAm de su receptor; niveles aumentados de FAP han sido encontrados en plasma y materia fecal de niños con ECN comparados con sus pares sanos.¹⁷ Este factor estimula la liberación de complemento, radicales libres de oxígeno, catecolaminas, prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos; en modelos animales su administración causa agregación de neutrófilos y plaquetas, hipotensión sistémica y necrosis intestinal.¹⁶ Inversamente, la adición en la fórmula de antagonistas del receptor de FAP (como la acetilhidrolasa, enzima que degrada el FAP) o la liberación de óxido nítrico endógeno, previenen el desarrollo de ECN.^{16, 17}

Considerando que se han encontrado alteraciones en el transporte de iones en el epitelio en diferentes patologías intestinales, se investigó la acción del FAP en dicho transporte, cultivando monocapas de células de adenocarcinoma colónico y midiendo el paso iónico transepitelial.¹⁷ El FAP estimuló el transportador secretorio de cloro, pero sólo cuando fueron expuestas las células en el lado luminal. Falta más investigación para determinar cuándo la estimulación del transporte de iones por el FAP representa un fenómeno fisiológico o es responsable de la patología inducida por FAP.¹⁷

La barrera mucosa, que está conformada por una monocapa de células epiteliales a lo largo de la luz intestinal, está aún inmadura en el recién nacido, lo que puede favorecer la traslocación bacteriana y la penetración de antígenos alimentarios no procesados hacia la lámina propia, donde podrían activar las células inflamatorias. Este epitelio se recambia periódicamente por la remoción sucesiva de células que mueren por apoptosis y son reemplazadas por células que proliferan desde las criptas. Para investigar el papel de la apoptosis en la ECN se desarrolló un modelo animal con ratas, en el que se demostró que la alimentación con fórmula y el estrés hipóxico produce incremento de la apoptosis del epitelio intestinal, y esto precede a los grandes cambios morfológicos en la pared intestinal. La evidencia actual sugiere que la apoptosis es un evento temprano en la patogénesis de ECN que podría predisponer a la traslocación bacteriana con activación de los mediadores inflamatorios, los que a su vez amplifican el estímulo apoptótico creándose un círculo vicioso.¹⁷

Para caracterizar la interacción entre la apoptosis intestinal y el FAP, Caplan analizó la regulación de la apoptosis por el FAP y por otros mediadores inflamatorios en un modelo de cultivo de tejido intestinal, encontrando que el FAP es un potente inductor de apoptosis vía activación de caspasas (caspasa 8 y caspasa 3); además, los inhibidores de caspasas evitaron la apoptosis inducida por FAP.¹⁷

Se han identificado receptores de eritropoyetina (Epo) en el epitelio intestinal, hallazgo importante si se tiene en cuenta que la eritropoyetina lo protege de la muerte celular programada; además, se ha observado que dichos receptores están aumentados en respuesta a los estímulos inflamatorios del intestino.¹⁵ Se ha encontrado también que la incidencia de ECN es menor (4.6 vs 10.8% en controles sanos) en los niños que reciben Epo para la anemia de la prematuridad.^{15,18} La leche materna contiene Epo, lo que sumado a los hallazgos des-

critos sugiere que en estas circunstancias la Epo juega un importante papel como hormona trófica en la respuesta de defensa del hospedero.^{15, 18}

La IL-8, que tiene actividad inflamatoria y gran capacidad para atraer neutrófilos se libera en respuesta al estímulo inflamatorio. Un estudio de Nanthakumar y cols evaluó la producción de IL-8 como marcador de inflamación en células intestinales inmaduras (fetales), comparándolas con la respuesta de células maduras en cultivo retadas con IL-1 y lipopolisacárido (LPS), y confirmaron sus hallazgos en biopsia intestinal de fetos y de niños mayores, encontrando que ante ambos retos las células fetales respondían produciendo IL-8 en cantidad significativamente mayor que las células más maduras. Estos autores especulan que la ECN puede ocurrir en los RNPT por su inapropiada respuesta a los estímulos como alimentación enteral y colonización bacteriana, generando una mayor liberación de mediadores inflamatorios, lo que explicaría la menor incidencia de ECN en los niños expuestos a esteroides prenatales.¹³

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) juega un importante papel en la función de la barrera mucosa y en el desarrollo del intestino, y se ha encontrado disminuido en saliva y suero de niños con ECN cuando se compara con niños sanos de la misma edad. Recientemente se está investigando el papel que desempeña el factor de crecimiento de los hepatocitos unido a la heparina que se encuentra en cantidades significativas en la leche humana y en el líquido amniótico, pues se han localizado receptores de estos factores en la mucosa intestinal, donde al parecer regulan negativamente la apoptosis.¹⁵

El factor Trefoil intestinal es un pequeño péptido sintetizado y secretado por células intestinales maduras que contribuye a evitar la traslocación bacteriana y reduce la producción de radicales libres del oxígeno en el epitelio intestinal en respuesta a factores estresantes. El RNAm de este factor

se ha demostrado tardíamente en la gestación de ratas y sus niveles son menores en las nacidas prematuramente, lo que sugiere que la deficiencia en este factor podría estar implicada en la patogénesis de la ECN, explicando en parte la mayor susceptibilidad de los RNPT a la traslocación microbiana.¹⁵ La ciclooxigenasa limita el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, y está presente en los tejidos en dos isoformas: constitutiva (COX-1) e inducible (COX-2). Se ha considerado que su forma inducible puede ser activada por el factor nuclear Kappa B (FN Kappa B), una proteína generalmente secuestrada en el citoplasma unida a su inhibidor; cuando el inhibidor es activado se fosforila y libera el FN Kappa B que se trasloca al núcleo, donde se une a secuencias específicas del genoma para inducir la expresión de proteínas. Se postula que esta vía metabólica desempeña algún papel en la producción de ECN. Para evaluar este fenómeno se indujo ECN en ratas por medio de la oclusión de la arteria mesentérica superior durante una hora y la agregación intraluminal de factor activador de plaquetas simultáneamente, luego se tomaron muestras de tejido intestinal perforado y de intestino adyacente y se analizó por inmunohistoquímica la expresión de COX-2, encontrando que hay mayor expresión de este en la zona perforada del intestino que en la porción no afectada. Se observó aumento en la expresión de COX-2 y en la actividad ligadora del FN kappa en el intestino de las ratas entre las cero y tres horas después de la inducción de ECN.¹⁸

Mediadores adicionales implicados en la patogénesis de la ECN están siendo investigados, por ejemplo, en un modelo animal con ratas sometidas a daño intestinal por alimentación con fórmula, se encontró que tuvieron un aumento significativo en la expresión del RNAm del iNOs comparadas con aquellas alimentadas con leche materna. Además expresaron menor cantidad de RNAm de IL-12 una citoquina encargada de la respuesta contrarreguladora a los mediadores inflamatorios.

Así mismo, se ha encontrado en modelos animales que la IL11, otra citoquina contrarreguladora, podría prevenir la atrofia de la mucosa.¹⁵ Otros mediadores que están ahora en investigación son: Factor de Necrosis Tumoral (FNT), endotelina 1 y prostaglandinas.

ISQUEMIA INTESTINAL

SU PAPEL SE VE SOPORTADO por una mayor incidencia entre niños con Apgar bajo, cateterización de vasos umbilicales y flujo aórtico reducido. Además se han implicado como factores de riesgo en la aparición de ECN condiciones que limitan la circulación intestinal como policitemia e hiperviscosidad, asfixia perinatal, exanguinotransfusión, enfermedad cardíaca congénita y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con flujo de final de diástole invertido en arteria umbilical.⁸

Se postula que cuando un RNPT se somete a estrés por hipoxia o hipotensión como la que ocurre durante episodios de apnea, cuando hay ductus arterioso persistente (DAP), oxigenación con membrana extracorpórea o hipotermia durante cirugía cardíaca, hay una redistribución del flujo mediado por el sistema adrenérgico, que disminuye la perfusión del lecho esplácnico y deriva la sangre a otros órganos vitales (cerebro, corazón, etc).¹⁷ Sin embargo, algunos estudios sugieren que estos eventos neurogénicos son limitados a uno o dos minutos por cambios vasculares locales, que constituyen el llamado mecanismo de escape autorregulatorio con restitución de la oxigenación tisular, y sólo una isquemia severa podría alterar estos mecanismos compensadores.^{12,16}

La evidencia actual sugiere entonces que los fenómenos hipóxicos y el daño isquémico son eventos secundarios que se agravan por otros factores, como mediadores inflamatorios, inmadurez del control vascular gastrointestinal y estímulos químicos.¹²

A pesar de no encontrar una relación causal entre hipoxia y ECN, sí está claro que los mecanismos de regulación del flujo vascular son diferentes en los RNPT y los adultos, haciendo más vulnerable el intestino del RN a los estados de reperfusión que típicamente siguen a los de isquemia por la generación de radicales libres.¹⁶

COLONIZACIÓN BACTERIANA

EL FETO TIENE ESTERILIDAD en la luz intestinal y no se han descrito casos de ECN in útero. En los niños con alimentación materna el tracto gastrointestinal es colonizado especialmente por bacterias anaerobias facultativas, como bifidobacterias y lactobacilos. Los niños prematuros expuestos a leches diferentes a la humana tienen variaciones significativas en los microorganismos colonizadores, encontrándose en ellos predominio de microorganismos Gram positivos, Gram negativos y enterobacterias.¹³ La alta incidencia de enterobacterias puede deberse a una disminución en la secreción de ácido gástrico que caracteriza al RN.¹²

Los enterococos y lactobacilos usan la lactosa como fuente primaria de energía, lo que evitaría el crecimiento de microorganismos patógenos que utilizan este mismo recurso; además, su metabolismo anaerobio facultativo genera productos como ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, que promueven la diferenciación de las células del epitelio intestinal. Su ausencia favorecería entonces el sobrecrecimiento de organismos Gram negativos que, como se demostró en un modelo animal con ratas manipuladas con *Escherichia coli*, podrían llevar a aumento en la apoptosis y a cambios en el flujo sanguíneo mesentérico inducidos por la liberación de lipopolisacárido bacteriano.¹⁷

Hay incluso algunos autores para quienes la definición de ECN lleva incluida la participación de microorganismos patógenos; además, uno de los hallazgos característicos de esta enfermedad es la presencia de gas intramural en las asas intestinales (pneumatosis) como consecuencia de la acumulación de hidrógeno producido durante la fermentación bacteriana de sustratos alimentarios.¹²

Los niveles de hidrógeno en el aliento aumentan antes de la aparición clínica de ECN, y hay una excreción aumentada de D-lactato en estos niños, la que podría ser secundaria a la actividad bacteriana; incluso, para algunos autores las manifestaciones sistémicas son consecuencia de toxinas bacterianas o de organismos que son grandes fermentadores de carbohidratos, lo que lleva a disminución del pH y al daño resultante.¹²

Los pocos casos de ECN que se presentan en salvas están asociados a niños con mejores puntajes del índice de Apgar, menos complicaciones perinatales y menores tasas de mortalidad. Aunque estos casos sugieren una importante participación de la infección en la patogénesis, no se ha podido hallar un germen uniformemente implicado; por el contrario, una variedad de microorganismos (Enterobacterias, Clostridia, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*) han sido asociados; aún durante los brotes específicos no se identifica un patógeno único.¹² Los estudios que han relacionado ECN con un microorganismo particular varían considerablemente entre ellos al definir el germen responsable, lo que sugiere que los patógenos implicados en estos brotes corresponden a los colonizadores de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) al momento de realizarse el estudio y no alcanzan a probar una relación directa entre dichos microorganismos y la presencia de ECN.¹⁹

En un estudio prospectivo de Peter y cols que buscaba encontrar la relación de ECN y microorganismos específicos, se cultivó semanalmente la

materia fecal de los RN menores de 36 semanas admitidos a la UCIN, y los datos microbiológicos obtenidos de estos niños fueron comparados con los microorganismos hallados en los cultivos de materia fecal de niños controles, encontrando que no hay un patógeno o grupo de patógenos específicos responsables del desarrollo de ECN. En este estudio se demostró que durante la semana previa al desarrollo de ECN se aislaron gérmenes potencialmente patógenos en todos los casos y en 79% de los controles ($p < 0.05$), pero no hubo diferencias entre ambos grupos al comparar microorganismos específicos o grupos de microorganismos.¹⁹

A pesar de no poder establecer una relación directa con ECN y microorganismos específicos la participación de estos parece ser crucial para el desarrollo de ECN, pues muchos organismos aislados de materia fecal, sangre o líquido peritoneal coinciden con los hallados en el intestino; además la exposición a antibióticos de amplio espectro poco antes del nacimiento podría alterar la microflora predisponiendo al RN al desarrollo de ECN.¹²

FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo prenatales

1. Consumo de cocaína en el embarazo: la cocaína puede causar hipoxia prenatal generalizada dependiente de su efecto alfa adrenérgico, con gran vasoconstricción que puede llevar a isquemia intestinal selectiva sin mecanismo autorregulador, favoreciendo el desarrollo de ECN. Varios estudios en animales han encontrado elevación de norepinefrina, disminución del flujo útero-placentario y hallazgos de ECN en el estudio histológico de los ratones expuestos a cocaína, con diferencia estadísticamente significativa con

respecto a los ratones no expuestos ($p < 0.001$); también se ha encontrado incremento de la resistencia vascular mesentérica en estos animales.^{20, 21}

2. Doppler fetal alterado: sugiere sufrimiento fetal y se ha encontrado que en neonatos menores de 2.000 g con flujo diastólico ausente o invertido en la arteria umbilical se presenta ECN con mayor frecuencia ($p < 0,001$), comportándose como un factor de riesgo importante.²²

3. Ausencia del uso de esteroides prenatales: se ha comprobado que el uso de esteroides antenatales es eficaz para inducir maduración pulmonar y en estudios con animales se ha visto que inducen maduración de la mucosa intestinal y de sus microvellosidades, estimulando la producción de maltasa y sacarasa y la función de la bomba Na/K ATPasa.^{23, 24} Se ha encontrado menor incidencia de ECN en los grupos que recibieron esteroides prenatales (2%), comparado con en el grupo control (7,1%; $p = 0,002$);²⁵ también parece haber disminución en el riesgo relativo de ECN cuando los esteroides solo se aplican de manera parenteral al recién nacido,²⁶ existiendo controversia al respecto porque el uso de esteroides en dicho momento se relaciona con mayor incidencia de perforación intestinal aislada, cuyo diagnóstico diferencial con ECN puede ser bastante difícil.²⁷

4. Otros: se han implicado otros factores como el síndrome hipertensivo asociado al embarazo, uso de antibióticos previos al parto, embarazo múltiple, corioamnionitis, abrupción de placenta y el uso de indometacina para tocolisis, pero con respecto a estos factores de riesgo los estudios no han encontrado asociación estadística o han reportado resultados contradictorios.^{6, 7, 14, 28-30}

Factores de riesgo inherentes a las características del recién nacido

1. Prematuridad: es reconocida como el principal factor de riesgo para ECN, encontrándose mayor

incidencia a menor edad gestacional. Se han identificado diferentes características en el prematuro que lo predisponen a la presentación de ECN, como inmadurez de la barrera mucosa, deficiencia de la respuesta inmune y peristalsis disminuida, todos los cuales contribuyen a mayor susceptibilidad para la colonización y la traslocación bacteriana.^{5, 6, 8, 28}

2. Bajo peso para la edad gestacional (BPEG): muchos estudios han documentado una mayor incidencia de ECN en niños de menor peso y en niños de BPEG comparados con niños de peso adecuado y de más de 2000 g al nacimiento.^{3, 6, 31} Es posible que una alteración en el flujo umbilical que lleve a la restricción del crecimiento intrauterino por asfixia fetal crónica sea a su vez responsable del riesgo aumentado para ECN de estos neonatos.

3. Raza negra: se ha reportado mayor incidencia de ECN en neonatos de raza negra (0,2 vs. 0,05%; IC95%: 0,4–0,7), sin que se tenga explicación fisiopatológica para esta asociación; hasta el momento se han postulado como responsables a las condiciones sociodemográficas.⁴

4. Asfixia perinatal y Apgar bajo al nacer: no hay una relación estadísticamente significativa entre estos factores y el desarrollo de ECN. Los estudios han sugerido que la hipoxia perinatal hace más vulnerable el intestino a los estados de isquemia-reperfusión, y que con bajos puntajes de Apgar a los cinco minutos hay un incremento, aunque no significativo, en la presentación de ECN.^{5, 12, 16, 32}

Factores de riesgo derivados del tratamiento y los cuidados brindados al neonato

1. Alimentación enteral: el hecho de que más del 90% de los neonatos afectados por ECN hayan recibido previamente alimentación enteral sugiere que este es uno de los factores de riesgo con mayor

importancia en su desarrollo.¹⁷ Se sabe que a las 24 semanas de edad gestacional el tracto gastrointestinal está bien desarrollado y la mayoría de sus productos enzimáticos están presentes en cantidades suficientes para la digestión de alimentos simples; el factor limitante en esta época es la motilidad intestinal que sólo se adecua entre las semanas 32 y 34.³³

La alimentación condiciona un aumento de la demanda intestinal de oxígeno, y en el contexto de las características propias del prematuro, una posible estasis o dismotilidad con inmadurez de la regulación vascular mesentérica, isquemia y demanda metabólica aumentada, podría predisponer a hipoxia tisular con lesión de la mucosa, invasión bacteriana y posterior ECN.³⁴

El feto deglute líquido amniótico compuesto de nutrientes, factores de crecimiento e inmunoglobulinas, lo que podría explicar los pocos casos de ECN en neonatos que no habían recibido previamente alimentación enteral (5,5% en no alimentados vs. 58% en neonatos que recibieron alimentación enteral; $p < 0,001$).³⁵

Está bien demostrado que el principal estímulo para el desarrollo intestinal es la alimentación enteral, factor que previene la atrofia intestinal, favorece la maduración del epitelio, aumenta la tolerancia a la alimentación plena por vía oral y puede disminuir la incidencia de ECN; al respecto se han realizado estudios que evalúan el efecto de la alimentación trófica ($<20\text{cc/kg/día}$), encontrando disminución de los días necesarios para alcanzar la alimentación completa y la estancia hospitalaria, pero no han encontrado efectos en el desarrollo de ECN.³⁶

De igual manera, se ha propuesto la alimentación temprana como una medida para disminuir las alteraciones anatómicas y fisiológicas ocasionadas por el ayuno. Se ha encontrado que no hay diferencias significativas en el desarrollo de ECN en

los neonatos a los que se les inicia la vía oral de manera temprana (<4 días), cuando se comparan con aquellos en los que se retrasa el inicio de la vía enteral.³⁷

La alimentación con leche materna exclusiva se ha relacionado de manera significativa con la prevención de ECN, hallazgo explicado por varios factores de la leche materna como menor osmolaridad, presencia de anticuerpos antigénico específico tipo IgA, IgM e IgG, leucocitos, citocinas, enzimas, lactoferrina, factores de crecimiento entre otros, los que sumados a su acción que favorece el crecimiento de bifidobacterias no patógenas, modifican el ambiente de la mucosa reduciendo el riesgo de ECN.^{12, 38}

También se ha evaluado la incidencia de ECN según la forma de administrar la alimentación, bien sea en bolos intermitentes pasados en 20 a 30 minutos, o alimentación continua por sonda durante lapsos de 2 a 4 horas. Una revisión sistemática de los estudios aleatorizados no encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de enterocolitis necrosante entre ambos grupos (RR 0,96; [IC 0,49 – 1,9]).³⁹

La relación entre la tasa de avance de la vía oral y ECN permanece controversial, pues mientras algunos estudios han encontrado que incrementos por encima de 20 ml/kg/día se relacionan con el desarrollo de ECN [93,2% vs. 11,4% ($p = 0,01$)]³⁵ [10% vs. 1,4% ($p = 0,03$)];⁴⁰ otros han reportado que el incremento progresivo de la vía oral entre 20 y 35 ml/kg/día no aumenta de manera significativa la incidencia de esta enfermedad [9% vs. 13% ($p = 0,5$)]⁴¹ Recientemente se ha postulado que lo que puede estar relacionado con el desarrollo de ECN no es la tasa de avance rápido de la vía enteral, sino la variación diaria en este incremento. Otros estudios señalan que la introducción de un régimen estandarizado de progreso de la vía oral (es decir la misma cantidad incrementada diariamente, bien sea lento <20 ml/kg/día o

rápido >20 ml/kg/día) se relaciona con reducción de 87% en la incidencia de ECN ($p < 0,001$; IC: 0,03-0,5).⁴²

2. Cateterismo umbilical: varias alteraciones como distensión e isquemia intestinal y ECN se han atribuido al uso de catéteres umbilicales. Entre los mecanismos involucrados se describen el espasmo de los vasos y la formación de microémbolos que alteran el flujo sanguíneo al intestino por la reducción del lumen de la aorta y la disminución de la cantidad de sangre llevada por los vasos sanguíneos derivados de ésta.⁴³ Los catéteres arteriales imponen un mayor riesgo, ya que podrían ocasionar embolización de arterias mesentéricas.⁴⁴ Sin embargo, los estudios no han respaldado esta asociación teórica y no han encontrado incremento del desarrollo de ECN en los pacientes en quienes se utilizan catéteres, ni siquiera cuando se da alimentación enteral mientras estos son utilizados.⁴³⁻⁴⁵

3. Tratamiento con Indometacina: muchos estudios han intentado documentar la influencia de la indometacina en la presentación de ECN, ya que por su mecanismo de acción induce una marcada vasoconstricción esplácnica; de esta manera reduce la perfusión intestinal favoreciendo la isquemia local y la traslocación bacteriana. En los estudios de Dollberg⁶ y Grosfeld⁴⁶ se encontró un riesgo mayor de ECN en niños que recibieron indometacina para tratamiento del DAP, comparados con los que no la recibieron ($p < 0,001$). En este último estudio, los niños prematuros tratados con indometacina para DAP presentaron una incidencia de ECN de 35%, comparado con un grupo control que tuvo una incidencia de 13,7%; además, hubo mayor incidencia de perforación entre los niños con ECN que habían recibido indometacina (30%) que en los niños con ECN del grupo control (12,3%).⁴⁶

Sin embargo, en el estudio de O'Donovan no se encontraron diferencias significativas entre los

niños que recibieron indometacina para cierre del DAP comparados con aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente o que necesitaron ambos tipos de tratamiento.⁴⁷ En el estudio de Schimdt (uso de indometacina profiláctica en RN de extremo bajo peso) y en el estudio de Ojala (uso de indometacina prenatal y posnatal), tampoco se hallaron diferencias; sin embargo, en este último hubo mayor riesgo de ECN cuando la exposición fue tanto prenatal como posnatal.^{48,49}

4. Otros: aunque la ventilación mecánica, las transfusiones sanguíneas, la exanguinotransfusión y el tratamiento con teofilina se han relacionado con el desarrollo de ECN, los estudios que soportan estas asociaciones son escasos y no concluyentes.^{26, 28, 50, 51}

Factores de riesgo derivados de las comorbilidades que presenta el neonato

1. cardiopatía congénita: es uno de los factores de riesgo identificados para ECN, especialmente en los neonatos de término. Se ha demostrado una mayor incidencia de ECN en niños con enfermedad cardíaca congénita cianósante, especialmente en aquellos con corazón izquierdo hipoplásico y tronco arterioso o ventana aortopulmonar.⁵²

2. Ductus arterioso persistente (DAP): cuando cursa con una gran derivación de izquierda a derecha presentan disminución del flujo sanguíneo intestinal, lo que se constituye en factor de riesgo para ECN. En un estudio aleatorizado se encontró que el cierre quirúrgico profiláctico del DAP redujo la tasa de ECN de un 30%, a un 8%.^{2,7} Otros autores consideran que es más importante el tratamiento con indometacina que el mismo DAP, pero esta aseveración, como se expuso anteriormente, es controversial según la evidencia actual.

3. Policitemia: definida como hematocrito mayor de 65%. Algunos autores han demostrado que la policitemia causa disminución en la velocidad del

flujo de las arterias celiacas en los neonatos,⁵³ es más común en neonatos de término, y en la mayoría de estos se manifiesta como rechazo a la alimentación y vómito. Varios estudios han encontrado incremento en la incidencia de ECN entre los neonatos con policitemia que varía entre 10 y 45%.⁵⁴

CONCLUSION

GRANDES AVANCES SE HAN HECHO en los últimos años acerca de la comprensión de la fisiopatología y de los factores de riesgo de esta compleja enfermedad, sin embargo, la asociación causal de los factores de riesgo hasta ahora descritos con el desarrollo de ECN permanece sin esclarecer. Siendo la ECN una enfermedad que ocasiona altas tasas de morbimortalidad neonatal, y considerando la mejoría en la sobrevivencia de los recién nacidos pretérmino, la investigación se dirige a encontrar estrategias de prevención eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(6 Pt 1): p. 1632-1639.
2. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2001. 107(1): p. E1.
3. Bernstein IM, Horbar JD, Ohlsson A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(1 Pt 1): p. 198-206.
4. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2002. 16(4): p. 342-9.
5. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*, 2003. 23(4): p. 278-85.
6. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 184-188.
7. Fanaroff AA, Martin JM. Neonatal and perinatal medicine: diseases of the fetus and infants. 7 Ed, ed. Mosby. 2002, St Louis Missouri. 1299 - 1307.
8. Coit AK. Necrotizing enterocolitis. *J Perinat Neonatal Nurs*, 1999. 12: p. 53-66; quiz 88-89.
9. Yost CC. Neonatal necrotizing enterocolitis: diagnosis, management, and pathogenesis. *J Infus Nurs*, 2005. 28: 130-134.
10. Buch NA, Ahmad SM, Ali SW, Hassan HM. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis. *SAUDI MED J*, 2001; 22: 231-237.
11. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991; 119: 630-638.
12. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care*, 2003. 3(3): p. 107-20.
13. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97: 6043-6048.
14. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health*, 2001. 37: 1-4.

15. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:111-115.
16. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's diseases of the newborn*. 8 Ed, ed. E. Saunders. 2005; 1123-1124.
17. Caplan M, Jilling T. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews*, 2001; 2: c103-108.
18. Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly DR, et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 2001. 233: 835-842.
19. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, Von Der Hardt H, et al. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr*, 1999. 158: p. 67-70.
20. Hebra A, Brown MF, MC Geehin K, O'niell JA, Ross AJ. Systemic and mesenteric vascular effects of platelet-activating factor and cocaine. In vivo effects on a neonatal swine model. *Am Surg* 1993; 59: 50-54.
21. Buyukunal C, Kilic N, Dervisoglu S, Altug T. Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis an experimental study in a rat model. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396: 91-93.
22. Bhatt AB, Tank PD, Barmade KB, Damania KR. Abnormal Doppler flow velocimetry in the growth restricted foetus as a predictor for necrotising enterocolitis. *J Postgrad Med* 2002; 48: 182-185; discussion 185.
23. Precioso AR, Proenca RS. Necrotizing enterocolitis, pathogenesis and the protector effect of prenatal corticosteroids. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2002; 57: 243-248.
24. Nanthakumar NN, Young C, Ko JS, Meng D, Chen J, Buie T, et al. Glucocorticoid responsiveness in developing human intestine: possible role in prevention of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G85-92.
25. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-688.
26. Halac E, HalaC J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117: 132-138.
27. Tarrado X, Castanon M, Thio M, Valderas JM, Garcia A, Morales L, et al. Comparative study between isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 88-94.
28. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O, et al. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 111-113.
29. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclov. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F187.
30. Nielsen HC, Harvey-Wilkes K, Mackinnon B, Hung S. Neonatal outcome of very premature infants from multiple and singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997. 177: 653-659.
31. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. 2004. 191: 481-487.
32. Campos M, Andrade J. Fatores associados à enterocolite necrosante. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79: 159-164.
33. Thureen PJ, Hay WW. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol*. 2001; 6: 403-415.
34. Manuscript, Enterocolitis Necrotizante, in *Servicios de neonatología y cirugía pediátrica*, Hospital Clinic-Hospital Sant Joan de Déu. 2003.
35. Mckeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, et al. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1992; 121(5 Pt 1): 764-770.
36. Kennedy K. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in

- parenterally fed infants. The Cochrane Library, 2002(2).
37. Kennedy K, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. The Cochrane Library, 2005(2).
 38. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990. 336(8730): p. 1519-23.
 39. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 gr. The Cochrane Library, 2005(2).
 40. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003; 111: 529-534.
 41. Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1999. 134: 293-297.
 42. Patole SK, DE Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005; 90: 147-151.
 43. Roll C, Hanssler L. Effect of umbilical arterial catheters on intestinal blood supply. *Acta Paediatr* 1998. 87: 955-959.
 44. Green C, Yohannan MD. Umbilical arterial and venous catheters: placement, use, and complications. *Neonatal Netw* 1998. 17: 23-28.
 45. Davey AM, Wagner C, Cox C, Kendig J. Feeding premature infant while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *Journal of Pediatrics* 1994; 124: 795-759.
 46. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224: 350-355; discussion 355-357.
 47. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2003; 23: 286-290.
 48. Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159:153-155.
 49. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:1966-1972.
 50. Bednarek F, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, Shah B, Rubin LP, et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *Journal of Pediatrics*. 1998; 133: 601-607.
 51. Agwu JC, Narchi H. In a preterm infant, does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Arch Dis Child* 2005; 90: 102-103.
 52. Mcelhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000; 106: 1080-1087.
 53. Guajardo CD. Effects of polycythaemia and haemodilution on circulation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71: F53-54.
 54. Pappas A, Delaney-Black V. Differential diagnosis and management of polycythemia. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1063-1086, x-xi.

