

Factores de riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos

Oscar Fernando Castillo Ramírez,* Isaías Rodríguez Balderrama,*
Carlos Humberto Lozano González*

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrosante (ECN) en niños prematuros es la urgencia gastrointestinal más frecuentemente atendida en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). El objetivo del presente trabajo fue identificar los factores de riesgo de ECN en los recién nacidos prematuros.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 118 recién nacidos (RN) prematuros menores de 37 semanas, 22 que cursaron con enterocolitis (grupo A) y 15 sin enterocolitis (grupo B). De las variables seleccionadas, unas tuvieron estrecha relación con características de los niños, como el sexo, el peso, su edad de gestación, su calificación al Apgar y la vía de nacimiento; mientras que otras, fueron seleccionadas entre aquellas que son causa o manifestación de hipoxia grave, o bien del manejo médico que se hace a estos niños.

Resultados: en el grupo A el promedio al nacimiento fue de 1439 ± 644 g, y en el grupo B de 1868 ± 515 g ($p < 0.001$). La edad promedio fue 31.45 ± 3.03 y de 33.3 ± 2.06 semanas, respectivamente ($p < 0.001$). El riesgo de ECN fue mayor, a menor peso, edad de gestación y calificación de Apgar; la Ji cuadrada de tendencias de los riesgos estimados para estos factores fueron significativas. La enfermedad por membrana hialina, la asfixia perinatal, el neumotórax, la persistencia del conducto arterioso y la hemorragia intraventricular, dieron razones de momios significativamente altas. La razón más elevada correspondió a la alimentación enteral, al momento del diagnóstico (OR = 256).

Conclusiones: La prematuridad con peso menor de 1,500 g, la edad de gestación baja, la alimentación enteral y la hipoxia fueron los factores de mayor riesgo para desarrollo de enterocolitis necrosante.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, neonatos, factores de riesgo.

La enterocolitis necrosante (ECN) es un padecimiento de etiología multifactorial que frecuentemente se presenta en prematuros. Es un trastorno intestinal calificado

SUMMARY

Introduction: The necrotizing enterocolitis (NEC) in premature newborns, is the most frequent gastrointestinal emergency in the neonatal intensive care unit. The objective of this work was to identify the risk factors for developing NEC.

Material and methods: The study include 118 premature newborns (< 37 weeks of gestation), 22 with NEC (group A) and 96 who did not developed NEC (group B). Some variables associated to the neonates were selected; like, gestational age, sex, body weight, score of Apgar and the way that the child was born. Beside that, other variables related to perinatal asphyxia, like hyaline membrane disease, pneumothorax, intrauterine pneumonia and the need for lung surfactant, were analyzed.

Results: The mean weight at birth, in group A, was $1,439 \pm 644$ g and in group B was $1,868 \pm 515$ g ($p < 0.001$). Mean gestational age was 31.45 ± 3.03 and 33.3 ± 2.06 weeks, respectively ($p < 0.001$). There was a significant association among NEC and gestational age, body weight, the Apgar score and the variables related to perinatal asphyxia, infection, and enteral feeding (OR = 256).

Conclusions: Prematurity, body weight below 1,500 g, perinatal asphyxia, and enteral feeding were the principal factors associated to NEC.

Key words: Necrotizing enterocolitis, newborn, risk factors.

como grave en las unidades de terapia intensiva neonatal; se informa en 1 a 5 por ciento de los neonatos que ingresan a estas unidades y la incidencia es de 12 por ciento de los prematuros con peso menor de 1,500 g.¹⁻⁴ La patogénesis de ECN aún no es bien clara, sin embargo algunas observaciones epidemiológicas hacen notar cierta relación causal con infecciones, con la alimentación enteral hipertónica, con la prematuridad y con problemas que dan lugar a un compromiso vascular de la red del tracto gastrointestinal.¹⁻¹²

La enterocolitis necrosante es la urgencia abdominal más frecuente durante el periodo neonatal;^{13,14} en esta etapa registra una letalidad elevada entre los prematuros con menos de 1,500 g y complicaciones graves debidas

* Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, Departamento de Medicina Perinatal Pediátrica, Centro de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, S.A.

a la resección amplia del intestino, que da lugar al síndrome de intestino corto.^{4,13,15-17}

El cuadro clínico de la enfermedad incluye signos y síntomas del tracto digestivo y sistémico, que en ocasiones son sugestivos de sepsis neonatal o choque.^{1,3,6,7,18,19} El diagnóstico se confirma por la presencia de neumatosis intestinal o por gas en el sistema porta.^{4-6,16,20,21} En esta comunicación se informa de los factores asociados causalmente al riesgo de padecer ECN y algunos otros que actúan como asociados a este problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 118 recién nacidos prematuros que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) entre el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1996. Los criterios de inclusión fueron: haber nacido en el hospital, ser pretérmino, con menos de 37 semanas de gestación estimada por el método de Ballard y/o la fecha de última menstruación y sin malformaciones congénitas. Las variables que se analizaron fueron: peso, edad de gestación, vía de nacimiento, Apgar, trofismo, sexo, enfermedad de membrana hialina, retención de líquido pulmonar, ventilación mecánica convencional, hemorragia intraventricular (HIV), persistencia de conducto arterioso (PCA), neumotórax, aplicación de surfactante pulmonar, neumonía intrauterina, oxigenoterapia (casco FIO₂ 40%), onfaloclistis arterial y venosa, alimentación al momento del diagnóstico, nutrición parenteral, sepsis, acidosis metabólica, leucopenia y plaquetopenia. Todas fueron consignadas en términos de: con o sin la variable considerada.

Para su estudio los niños se dividieron en dos grupo. El grupo A se integró con 22 niños recién nacidos que cursaron con enterocolitis, con base en los estudios clínicos y radiológicos de la clasificación del Bell modificada. El grupo B se formó con 96 niños prematuros que ingresaron por diversas causas a la unidad de cuidados intensivos neonatales, pero que no desarrollaron enterocolitis necrosante. Para el análisis estadístico se usaron: la media, la desviación estándar, los porcentajes, los intervalos de confianza (95%) y la razón de momios. Se utilizaron también las siguientes pruebas estadísticas: Ji cuadrada para muestras independientes y t de «student».

RESULTADOS

En el grupo A el peso al nacimiento fue de $1,439 \pm 644$ g y en el grupo b fue de $1,868 \pm 515$; la diferencia entre ambos no fue significativa ($p < 0.001$). Sin embargo las distribuciones del peso al nacer y la edad de gestación, que aparecen en el *cuadro 1*, mostraron que en estas dos

Cuadro 1. Variables asociadas al riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos prematuros.

Variable	Grupos		OR	(IC 95%)
	A	B		
Nacimiento:			0.58	(0.12-3.04)
Cesárea	19	88		
Parto	3	8		
Sexo:			1.42	(0.40-4.12)
Femenino	14	53		
Masculino	8	43		
Apgar:				$\chi^2 = 12.2^*$
0-3	3	4	1.00	
4-6	9	12	1.00	
7-10	10	80	0.17	
Peso (g):				$\chi^2 = 24.3^*$
< 1,000	8	4	1.00	
1,000-1,500	6	9	0.33	
1,501-2,500	7	70	0.05	
> 2501	1	13	0.04	
Edad de gestación:				$\chi^2 = 15.3^*$
< 28	7	3	1.00	
28-33	7	28	0.11	
34-36	8	65	0.05	

* χ^2 de tendencias: todas significativas ($p < 0.001$).

variables, a menor peso y edad de gestación es mayor el riesgo de ECN; en ambas la Ji cuadrada de tendencias fueron significativas ($\chi^2 = 24.3$, $p < 0.0001$ y 15.3 , $p < 0.0001$). Lo mismo aconteció con la evaluación del Apgar en la que, la calificación entre 7 y 10 mostró ser una variable protectora de ECN; la Ji cuadrada de tendencias fue de 12.2 ($p < 0.001$). El sexo del niño y la vía de nacimiento no dieron significación alguna.

Con respecto a los factores cardiopulmonares, responsables de hipoxia o de manifestaciones de ésta, se presentan en el *cuadro 2*; como se observa, la enfermedad por membrana hialina y la consecuente asfisia perinatal fueron factores de riesgo importantes (1:4.5 y 1:6.0). Sin embargo, la presencia de neumotórax, persistencia del conducto arterioso y la hemorragia intraventricular, fueron los que dieron el riesgo más alto; éste fue de 11.6, 13.2 y 10.6, respectivamente. Como no se registró ningún caso de retención de líquido pulmonar en los niños con ECN, este factor en el análisis de riesgos es registrado como factor protector (1:0.05).

En el *cuadro 3* se presentan algunos factores de riesgo asociados a los procesos infecciosos en los neona-

Cuadro 2. Factores cardiopulmonares responsables de hipoxia, o manifestaciones de ésta, asociados a la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros.

Variable	Grupos		RM	(IC 95%)
	A (n = 22)	B (n = 96)		
Enfermedad membrana hialina	10	15	4.50	(1.44-13.67)
Asfixia perinatal	12	16	6.00	(1.96-18.25)
Neumotórax	6	3	11.63	(2.14-76.60)
Retención de líquido pulmonar	0	46	0.05	(0.001-0.35)
Persistencia del conducto arterioso	12	8	13.20	(3.79-46.24)
Hemorragia intraventricular	10	7	10.60	(2.92-38.74)

RM: Razón de momios

tos y con el manejo que ordinariamente se sigue en los que tienen ECN.

Como se aprecia, además del diagnóstico de sepsis y los indicadores de infección (leucopenia y plaquetopenia) y la acidosis metabólica, todos ellos fuertemente asociados con la ECN, el que los neonatos estuviesen siendo alimentados por vía enteral fue el que mostró mayor fuerza de asociación (RM = 256.0; IC = 27.7-1082). La ventilación y la alimentación parenteral que recibieron los niños son parte del manejo de rutina en estos pacientes.

DISCUSIÓN

La enterocolitis necrosante afecta predominantemente a los recién nacidos prematuros menores de 1,500 g, y la incidencia varía ampliamente, en Estados Unidos de América se informa en 1-5% de los neonatos pretérminos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos. A menor edad de gestación aumenta hasta 12% en los menores de 1,500 g.^{33,34} La edad de inicio de la enfermedad se relaciona con la edad de gestación y el peso al nacimiento. Se informa,³³ que en los menores de 30 semanas la edad media al momento del diagnóstico es de 13.8 días; para los recién nacidos entre 31 y 33 semanas es de

5.4 días, y una edad media de 7 días para los mayores de 34 semanas.¹⁻⁴

Los factores que contribuyen al desarrollo de la ECN, informadas en la literatura, son: Apgar bajo al nacimiento, asfixia perinatal, cateterización umbilical arterial y venosa, alimentación enteral artificial hipertónica, persistencia del conducto arterioso y hemorragia intraventricular, neumotórax, acidosis metabólica, sepsis, enfermedad de membrana hialina y leucopenia,^{1-4,19,22} coincidiendo con los encontrados en el presente trabajo. Otros autores¹⁰ señalan que la causa de la enfermedad es de carácter multifactorial, y se requiere de la interacción entre la inmadurez intestinal, la isquemia gastrointestinal, la alimentación enteral hipertónica y/o las infecciones bacterianas.

Durante el daño hipóxico isquémico, la regulación del flujo mesentérico incluye la autorregulación local, en respuesta a los nutrientes o bien a efectos endocrinos mediados por hormonas reguladoras. La alimentación enteral produce aumento del flujo sanguíneo, el cual puede encontrarse, secundariamente, reducido por efecto de la hipoxia severa, la distensión de las asas abdominales y policitemia; cuando esto acontece aumenta la resistencia vascular del mesenterio y la limitación del oxígeno provoca una acidosis mesentérica y daño intes-

Cuadro 3. Factores de riesgo asociados a la infección y al manejo de los neonatos prematuros con enterocolitis necrosante.

Variable	Grupos		RM	(IC 95%)
	A (n = 22)	B (n = 96)		
Sepsis	4	2	10.4	(1.3-119.8)
Leucopenia	7	2	21.9	(3.5-225.6)
Plaquetopenia	7	2	21.9	(3.5-225.6)
Acidosis metabólica	12	3	37.2	(7.8-225.8)
Ventilación mecánica	10	10	4.5	(2.1-23.5)
Alimentación enteral*	16	0	256.0	(27.7-1082)

RM: Razón de momios

IC: Intervalo de confianza

* Al establecer el diagnóstico de ECN.

tinal, con ulceración y necrosis; todo esto ocasiona una deficiente absorción intestinal.^{4,5,22,23}

Noventa por ciento de los recién nacidos prematuros con enterocolitis necrosante son alimentados por vía enteral cuando se establece el diagnóstico, y comúnmente se asocia a un incremento del volumen, a más de 20 o 30 mL/kg/día; se relaciona con las fórmulas artificiales, las cuales carecen de factores inmuprotectores como: macrófagos, IgA secretoria, lactoferrina, lactoperoxidasa, todas ellas presentes en la leche humana, los cuales disminuyen el riesgo de enterocolitis necrosante.^{4,10,24} Kliegman⁸ observó que neonatos alimentados con leche humana refrigerada y una fórmula artificial isotónica, no muestran diferencias significativas en la edad de inicio de la ECN. Sin embargo, la suplementación de IgA puede mejorar los títulos de anticuerpos específicos contra diversos patógenos asociados a la enterocolitis.^{9,25} Se menciona²⁵ que de todos los factores de riesgo de enterocolitis como: prematuridad, isquemia intestinal, infección y alimentación enteral hipertónica, la prematuridad es el factor de mayor riesgo para el desarrollo de la enterocolitis. En el presente estudio también se encontró que la alimentación enteral artificial es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la enterocolitis necrosante (OR = 256) y la tendencia observada de mayor riesgo a menor peso y edad de gestación confirma observaciones previas.

Aunque Halac⁷ encontró que la incidencia de ECN en menores de 1,500 g, disminuye con el empleo de esteroides en la etapa parenteral inmediata, no se observó en este estudio ninguna ventaja. Por otro lado, la enterocolitis necrosante se ha encontrado asociada a varios agentes infecciosos, varios de ellos ocurren en brotes epidémicos como: *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Rotavirus* y *Salmonella*. En este informe se hace referencia a 27% de hemocultivos positivos para *S. epidermidis* como posible agente asociado a la enterocolitis necrosante; esto se debió probablemente; a la utilización de catéteres umbilicales y percutáneos y al empleo de antibióticos de amplio espectro.^{10,25,26}

De los signos y síntomas gastrointestinales y sistémicos que se describen en esta enfermedad, se identificaron como asociados a ella: la alimentación enteral, el retardo en el vaciamiento gástrico, la distensión abdominal, la hipoxia, la pobre perfusión y la enfermedad por membrana hialina. El diagnóstico se sospechó por la clínica, y se confirmó por radiología.

De los datos generales e intestinales que presentaron los niños fueron: inestabilidad térmica, apnea, apatía, bradicardia, irritabilidad, letargia progresiva, acidosis metabólica, plaquetopenia, hiponatremia, hipoproteine-

mia, neutropenia, hipotensión, dificultad respiratoria, choque y coagulación intravascular diseminada.

Los datos de compromiso intestinal fueron: residuo gástrico mayor de 25%, distensión abdominal, vómitos o regurgitaciones, sangre en heces microscópicas o franca, ausencia de ruidos intestinales, dolor abdominal intenso, eritema de pared intestinal con masa abdominal fija palpable y ascitis, tal como se describe por otros.^{1,2,27} Los datos radiológicos fueron desde dilatación leve de las asas intestinales y aumento del espacio, interasa y de los niveles hidroaéreos escasos, hasta la neumatosis intestinal (lineal o en burbujas), la neumatosis portal, el neumoperitoneo, como también ha sido informado.^{15,16,28}

Cabe concluir en que los hallazgos del presente estudio están en favor de que la ECN es de origen multicausal. Los factores mayormente asociados al riesgo fueron: recién nacidos prematuros menores de 1,500 g y/o menor de 32 semanas, con enfermedad por membrana hialina, con antecedente de asfixia neonatal y alimentados por vía enteral. Como posibles factores contribuyentes se encontraron: la hemorragia intraventricular, la acidosis metabólica, la leucopenia y plaquetopenia y la ventilación mecánica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980; 96: 447-451.
2. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth weight infants absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982; 100: 440-44.
3. Lehmler DJ, Kanto WP. Relationships of mesenteric thromboembolism, oral feeding, and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1978; 92: 96-9.
4. Stoll BJ, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis. *Clinics perinatology* 1994; 21: 206-08.
5. Gómez M. *Temas selectos del prematuro*. México: Editorial Mexicana 1990: 308-17.
6. Nava GF, Roy HJ, Rodríguez GC. Factores de riesgo en la enterocolitis necrosante neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 650-654.
7. Halac E, Halac J, Begue EF, Casañas JM, Indeverti DR, Petit J, Figueroa MJ. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: A controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117: 132-38.
8. Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. *J Pediatr* 1979; 95: 450-53.
9. Clark DA, Miller MJS. Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 64-67.
10. Polin RA, Fox WW. *Fetal y neonatal physiology*. 2a ed. Philadelphia: Saunders Company 1992; 1078-1083.
11. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: A ten-years experience. *J Pediatr* 1990; 117: 6-13.
12. Avery GB. *Neonatology, Pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 720-723.

13. Buchheit JQ, Dan L, Stewart DL. Clinical comparison of localized intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 32-36.
14. Rosegger FCH. Necrotizing enterocolitis (NEC) prophylaxis: oral antibiotics lyophilized enterobacteria versus oral immunoglobulins. *Acta Paediatr* 1994; 396: 86-90.
15. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surgery* 1994; 29: 1472-75.
16. Raghuveer G, Speidel B, Marlow N, Porter H. Focal intestinal perforation preterm infants is an emerging disease. *Acta Paediatr* 1996; 85: 237-39.
17. Krasna BL, Rosenfeld D, Salermo P, New Brunswick, New Jersey. Is it necrotizing enterocolitis, microcolon of prematurity, or delayed meconium plug? A Dilemma in the tiny Premature Infant. *J Pediatr Surgery* 1996; 31: 855-58.
18. Murray RD. Effects of bacterial fermentation end products on intestinal function implications for intestinal dysfunction. *J Pediatr* 1990; 117: 59-63.
19. Kosloske AM. A unify hypotesis for pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 68-74.
20. Tapia RC-Rombo, Velazco LR, Caldelas AN. Factores de riesgo de enterocolitis necrosante. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 645-49.
21. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Amer* 1996; 43: 409-32.
22. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 14-9.
23. Meckeown RE, Marsh TD, Amarnath U. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992; 121: 764-70.
24. Caplan MS, Hsued W. Necrotizing enterocolitis: Role of platelet activating factor, endotoxin, and tumor necrosis factor. *J Pediatr* 1990; 117 (Parte 2): 47-51.
25. Udall JN. Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 33-43.
26. Scheifele DW. Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 44-45.
27. Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117 (Parte 2): 2-5.
28. Green AA, Lucas A, Lawson GR, Bloom SR. Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding, gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infants. *J Pediatr* 1990; 117: s24-32.

Dirección para correspondencia:
Dr. Isaías Rodríguez Balderrama
Centro de Ginecología y Obstetricia
de Monterrey, S.A. de C.V.
Hidalgo 1842 Pte. C.P. 64060, Col. Obispaño
Monterrey, Nuevo León, México.