

# Enterocolitis necrozante

Sandra Janeth Prada Buitrago, MD\*  
Gustavo Alejandro Palomino Ariza, MD\*  
Yusir de los Santos Sierra Quiroz, MD\*\*  
Fanny Rosa Millan Valderrama, MD\*

## Resumen

La enterocolitis necrozante (ECN) es un síndrome de etiología multifactorial caracterizado por necrosis coagulativa a nivel del tejido intestinal, que lleva a infección bacteriana de la pared ulcerada, comprometiendo principalmente el ileon terminal y el colon. Se asocia con algunos factores de riesgo como: prematuridad, bajo peso al nacer, hipoxia neonatal y alimentación enteral temprana. Los primeros signos y síntomas de ECN suelen ser inespecíficos y comprenden hallazgos clínicos de enfermedad séptica y enfermedad gastrointestinal. Se clasifica en estadios según los criterios de Bell y cols, que abarcan desde la enfermedad subclínica (IA) hasta la ECN avanzada (IIIB); esta clasificación permite evaluar criterios radiológicos, clínicos y de laboratorio. El tratamiento depende del estadio clínico en el cual se encuentre el paciente. El abordaje terapéutico incluye soporte con líquidos endovenosos, oxígeno, descompresión gástrica, correcto uso de antibióticos y en ciertos casos intervención quirúrgica. [Prada SJ, Palomino GA, Sierra YS, Millán FR, *Enterocolitis necrozante*. MedUNAB 2008; 11:37-44].

**Palabras clave:** Enterocolitis necrozante, criterios de Bell, neonatos, prematuros.

## Summary

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a syndrome of multifactorial etiology characterized by coagulative necrosis at level of the intestinal epithelium that causes a bacterial infection of the ulcerated intestinal wall, typically targeting the terminal ileum and the colon. It is associated with several risk factors such as: prematurity, low birth weight infants, neonatal hypoxia and early enteral feeding. The first signs and symptoms of NEC are usually non specific and include clinical findings of septic and gastrointestinal disease. NEC is classified in stages according Bell and Cols criteria that range from subclinical disease (stage IA) to sever NEC (stage IIIB). This criteria allows for a baseline of interpretation to evaluate radiological, clinical and laboratory data to allow for proper management of each individual patient. The treatment depends on the determination of the clinical stage of the patient. Management includes IV fluids, oxygen, gastric decompression, appropriate antibiotic use and in certain cases, surgical intervention. [Prada SJ, Palomino GA, Sierra YS, Millán FR, *Necrotizing enterocolitis*. MedUNAB 2008; 11:37-44].

**Key words:** Necrotizing enterocolitis, Bell's criteria, neonates, premature.

\* Médico rural, Clínica Guane, Secretaría Municipal de Salud, Floridablanca, Colombia.

\*\* Médico rural, Comfamiliar La Guajira, Riohacha, Colombia.

**Correspondencia:** Dra Prada, e-mail: spradab@gmail.com,

Artículo recibido: 23 de noviembre de 2007; aceptado: 5 de febrero de 2008.

## Introducción

La enterocolitis necrozante (ECN) es un síndrome clínico patológico caracterizado por necrosis coagulativa a nivel del tracto gastrointestinal. Suele manifestarse clínicamente con signos y síntomas inespecíficos que pueden ser compatibles con enfermedad séptica y/o gastrointestinal. Afecta principalmente recién nacidos (RN) prematuros con peso menor de 1.500 g.<sup>1</sup> Esta patología se considera una de las principales complicaciones neonatales en las UCI pediátricas de los diferentes centros hospitalarios del mundo, pudiendo acarrear graves consecuencias para el recién nacido como acidemia, hipoxia, shock séptico y finalmente la muerte.<sup>2</sup> La incidencia mundial de ECN varía del 2,5 al 30%,<sup>3</sup> y la prevalencia global oscila entre 3 y 5%.<sup>4</sup> La presente revisión pretende dar un abordaje global acerca de la etiología, fisiopatología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la ECN.

## Epidemiología

La incidencia y prevalencia de ECN varía geográficamente entre los países e incluso se pueden hallar marcadas diferencias en el número de casos reportados por los hospitales de una misma ciudad.<sup>2</sup> Algunos datos epidemiológicos mundiales informan una frecuencia global de 3-5% de las hospitalizaciones en UCI-neonatales.<sup>4</sup> Esta frecuencia es inversamente proporcional a la edad gestacional del recién nacido, con un rango entre 7% a 10% de todos los recién nacidos pretermo (RNPT)<sup>5</sup> alcanzando 10% en los menores de 1.500 gramos.<sup>4</sup> La incidencia de la ECN en neonatos con muy bajo peso al nacer puede ser muy fluctuante hallándose incidencias de 7,7% en Estados Unidos, 1-2% en Japón, 10% en Grecia y 14% en Argentina.<sup>2,6</sup> En Colombia, no se cuenta con una incidencia correctamente establecida sobre número de casos existentes.

Los reportes de incidencia y prevalencia se pueden ver afectados por la forma de diagnóstico. Se debe tener en cuenta que en ocasiones los casos sospechosos de ECN no son tenidos en cuenta en los informes de incidencia. Por ejemplo un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos que incluyó 2.681 RN con peso <1.500 g al nacer, reveló que la incidencia de sospecha de ECN (ECN grado I, según criterios de Bell)<sup>7</sup> fue de 17,2%, mientras que la de ECN comprobada (ECN grado II y III de Bell), fue de 10,1%.<sup>8</sup> La prevalencia fue muy variable entre los distintos centros participantes y osciló entre 3,9% a 22,4%. La mortalidad en esta serie fue relativamente baja en RN con ECN grado I o II (9,7 y 7,6%, respectivamente), pero fue significativamente mayor de un 50% en aquellos con ECN grado III.<sup>8</sup>

La ECN tiene una mortalidad que oscila entre el 9% - 28% y alcanza hasta el 87% en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>9,10</sup> Por ejemplo, en Chile la mortalidad reportada varía entre 5,5% de los RN con ECN, alcanzando la mortalidad quirúrgica entre un 16 y un 90%.<sup>11</sup> La mortalidad se relaciona con la edad gestacional, presentándose la mayor parte de los casos en neonatos prematuros con pesos menor de 750 gramos. En este grupo poblacional el porcentaje de fallecimientos oscila entre el 45% y el 100% de los recién nacidos que ingresan a las UCI-neonatales.<sup>12, 13</sup> La ECN requiere intervención quirúrgica en el 20 al 40% de los casos,<sup>14</sup> con una mortalidad postquirúrgica de entre 20 y 50%.<sup>15</sup>

## Factores de riesgo

La prematuridad es claramente el factor de riesgo más significativo. Por encima del 90% de los neonatos que desarrollan ECN son recién nacidos prematuros.<sup>16, 17</sup> El porcentaje de casos de ECN en RN a término se encuentra solamente entre un 13-20%.<sup>18, 19</sup> Los principales factores de riesgo en RN a término se relacionan con patologías que conllevan a hipoxia (tabla 1).<sup>2,18,19</sup>

**Tabla 1.** Factores de riesgo para ECN

Neonatos prematuros	Neonatos a término
Tracto gastrointestinal (TGI) inmaduro	Enfermedad cardíaca congénita
Mecanismo de defensa inmaduros	Otras condiciones coexistentes como: hipotiroidismo, gastroquístis, Síndrome de Down, etc.
Ductus arterioso persistente	Policitemia
Daño en la mucosa intestinal (hipóxico-isquémico)	Condiciones que comprometen la oxigenación y/o flujo sanguíneo en el TGI
Presencia de bacterias en la luz del TGI	Transfusión sanguínea
Terapia con indometacina	Estrés perinatal
Alimentación enteral agresiva	Alimentación enteral agresiva

Modificado de Noerr B. *Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Adv Neonat Care* 2003; 3:107-20.

Otros factores predisponentes son: hipoglicemia, diarrea prolongada, administración de soluciones hiperosmolares y el inicio temprano de leche maternizada.<sup>20, 21</sup> Esta última ha sido relacionada en algunos estudios con un mayor riesgo de desarrollar ECN entre infantes con alimentación rápida (volumen, osmolaridad y tiempo no tolerado por el neonato) durante los primeros 10 días de ingesta.<sup>15, 22</sup>

En los recién nacidos a término y pretérmino los hallazgos clínicos y patológicos de la ECN son similares, pero existen diferencias en los factores desencadenantes de la enfermedad. En los recién nacidos a término la ECN usualmente se asocia a otras patologías de base.<sup>16</sup>

## Etiopatogenia

Existen múltiples teorías en la actualidad que buscan explicar los eventos y mecanismos por los cuales se produce la ECN. Dentro de estas teorías sobresalen dos postulados.<sup>23</sup> El primero presenta a la hipoxia - isquemia como factor desencadenante de la enfermedad,<sup>23</sup> y el segundo con mayor grado de evidencia, establece a la prematuridad como el factor determinante en el desarrollo de ECN.<sup>16, 23-27</sup> Esta última se relaciona con otros factores como la alimentación con leches de fórmula y la colonización por bacterias patógenas lo que conlleva finalmente a la aparición de la ECN.<sup>23</sup>

**Daño hipóxico-isquémico.** En 1967 Touloukian *et al* describen que la ECN se produce debido a que el recién nacido es sometido a hipoxia.<sup>23</sup> Esto ocasiona un proceso de redistribución sanguínea, derivándose el flujo sanguíneo intestinal hacia órganos vitales como cerebro y corazón.<sup>23, 28</sup> La hipoxia a su vez produce acidemia, incremento en la resistencia vascular mesentérica y reducción del aporte de oxígeno intestinal ocasionando isquemia.<sup>29</sup> Durante el periodo de isquemia se generan acumulos intracelulares de radicales libres lo que ocasiona mayor daño al tejido intestinal.<sup>28</sup> Actualmente la mayor parte de la evidencia no considera la hipoxia como factor desencadenante de la enfermedad, sino por el contrario como un evento secundario.<sup>16, 30</sup>

**Prematurez.** Se considera que los prematuros tienen mayor predisposición a desarrollar ECN debido a la inmadurez que posee el intestino en sus funciones de barrera, motilidad, circulación e inmunidad local.<sup>16, 27</sup>

Los prematuros no tienen la capacidad de absorber y digerir los nutrientes de una forma adecuada, lo que ocasiona una digestión incompleta de moléculas que contribuye a la lesión intestinal.<sup>22</sup> La inmadurez del intestino como barrera facilita el ingreso de las bacterias a la parte más profunda del tejido intestinal, desencadenando un proceso inflamatorio responsable de la ECN. Por otra parte, la inmadurez del sistema inmune a nivel intestinal, se relaciona con una respuesta inflamatoria exagerada ante la presencia de

cualquier patógeno o molécula extraña lo que empeora el daño tisular.<sup>16, 31, 32</sup>

**Alimentación enteral.** Los volúmenes excesivos de leche y su rápido incremento, pueden interferir con la capacidad para aumentar el flujo sanguíneo mesentérico y producir hipoxia local.<sup>20</sup> Por el contrario, la alimentación enteral con mínimas cantidades incrementa los niveles de hormonas intestinales e induce la maduración intestinal.<sup>23</sup> Diferentes estudios han demostrado que iniciar con bajos volúmenes de leche y aumentos progresivos en la cantidad administrada no incrementan la incidencia de ECN en prematuros.<sup>23, 31, 33, 34</sup>

**Enfermedad infecciosa.** Existen diversas razones que sustentan la presencia de un componente infeccioso en la ECN. Primero, no se conocen casos de ECN reportados *in útero*, lo que demuestra su incapacidad para desarrollarse en un ambiente estéril.<sup>23</sup> Otra evidencia clara es la presencia de neumatosis intestinal relacionada con la producción de gas hidrogeno, que solo es posible por la fermentación de carbohidratos, lo que exige la presencia de bacterias para la evolución de la enfermedad.<sup>23, 28</sup> Esta producción de gas compromete la integridad de la mucosa intestinal ocasionando traslocación bacteriana a nódulos linfáticos regionales con activación subsecuente en macrófagos locales y de diversos mediadores inflamatorios que conllevan a un proceso de necrosis intestinal.<sup>30</sup> En pacientes con ECN se ha demostrado que posterior al inicio de la alimentación enteral, existe una proliferación bacteriana, encontrándose gérmenes como *E. coli* que tienen la capacidad de producir toxinas como los lipopolisacáridos (LPS) con un alto potencial de necrosis intestinal.<sup>35</sup> Otro hallazgo favorable al componente infeccioso en la ECN, es el aislamiento de *E. coli* y *Clostridium* durante epidemias de ECN en unidades de cuidado intensivo neonatal.<sup>28</sup>

**Mediadores inflamatorios.** Una serie de eventos que incluyen la traslocación bacteriana inducen una respuesta inflamatoria, que produce edema de la mucosa, necrosis coagulativa y hemorragias, procesos característicos de la ECN. Los mediadores inflamatorios incluyen el factor de agregación plaquetaria (FAP), el factor de necrosis tumoral (FNT), interleuquina 1 (IL-1), IL-8, IL-10 e IL-12, entre otros.<sup>16</sup> El FAP es un fosfolípido endógeno producido por células endoteliales, plaquetas, células inflamatorias y bacterias intestinales como *E. coli*. Este agente altera el citoesqueleto del epitelio intestinal y aumenta la permeabilidad intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana. Otro mediador inflamatorio que favorece el daño intestinal es el FNT induciendo adhesión de leucocitos al endotelio, activando los PMN y favoreciendo la producción de otras citoquinas que perpetúan el proceso inflamatorio. Estudios recientes han demostrado que posee sinergismo con los lipopolisacáridos, causando extensa necrosis intestinal en ratas.<sup>35</sup>

## Cuadro clínico

La ECN en el recién nacido puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La triada característica incluye distensión abdominal, sangrado gastrointestinal y neumatosis intestinal.<sup>36, 29</sup> El momento de aparición de los signos y síntomas es variable y se relaciona inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer. En neonatos de 30 semanas de gestación la ECN aparece aproximadamente a los 20 días de vida, mientras que los recién nacidos de 34 semanas esta se presenta aproximadamente al quinto día de vida.<sup>16, 18</sup>

En la ECN se pueden presentar manifestaciones sistémicas y digestivas. Inicialmente los hallazgos son inespecíficos e incluyen apnea, bradicardia, letargo, hipotermia, entre otras. Posteriormente aparecen signos y síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, vómito, diarrea, incremento del volumen residual gástrico, etc (tabla 2).<sup>16-19, 21, 28, 29, 35, 37</sup>

**Tabla 2.** Signos y síntomas asociados con ECN

Gastrointestinales	Sistémicos
Distensión abdominal	Apneas
Residuo gástrico	Alteración del patrón respiratorio
Dolor abdominal	Desequilibrio térmico
Diarrea	Inestabilidad hemodinámica con bradicardias
Vómitos	Hipotensión
Intolerancia alimentaria	Letargo
Hematoquecia	Acidosis
Masa abdominal	Shock séptico
	CID

*Modificada de Kliegman R. Enterocolitis necrosante neonatal. En: Wyllie R, Hyams JS (eds). Gastroenterología pediátrica. México. McGraw-Hill Interamericana, 2 ed, 2001: 515-26.*

El hallazgo inicial suele ser intolerancia a la vía oral en un prematuro previamente sano que comienza a presentar aumento del residuo gástrico con posterior distensión abdominal.<sup>18, 19, 28</sup>

**Tabla 3.** Criterios modificados de Bell para ECN

Estadios	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA - Sospecha de ECN	Temperatura inestable Apnea Bradicardia Letargia	Residuos elevados Distensión abdominal leve Vómito, SOH, AR+	Normal o leve, distensión abdominal Íleo leve Edema interasal
IB - Sospecha de ECN	Como estadio IA	Sangre microscópica en heces	Como estadio IA
IIA - ECN definitiva (ECN leve)	Como estadio IB	Como estadio IB más disminución de peristalsis, con o sin sensibilidad abdominal	Distensión intestinal Íleo Neumatosis intestinal
IIB - ECN Definitiva (ECN moderada)	Como estadio IIA, más acidosis metabólica leve y leve trombocitopenia	Como estadio IIA, más sensibilidad abdominal, con o sin celulitis abdominal o más en cuadrante inferior derecho. Ausencia de peristaltismo.	Como estadio IIA con o sin gas en vena porta, con o sin ascitis.
IIIA - ECN avanzada (ECN severa pero con intestino intacto)	Como estadio IIB más: Hipotensión Bradicardia Apnea severa Acidosis mixta CID Neutropenia Auria	Como estadio IIB más: Signos de peritonitis generalizada Hipersensibilidad marcada Distensión abdominal Eritema de pared abdominal	Como estadio IIB más ascitis definitiva
IIIB - ECN avanzada (ECN severa con perforación intestinal)	Como estadio IIIA	Como estadio IIIA	Como estadio IIIA más neumoperitoneo

SOH: Sangre oculta en heces; AR+: Azúcares reductores positivos; TPN

*Modificado de Fanaroff A, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis. In: Klaus M, Fanaroff A (Eds). Care of the high risk neonate. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 4 ed, 1993: 182.*

En 1978 Bell y colaboradores elaboraron una estadificación clínica describiendo tres niveles de ECN, siendo la etapa I (sospechoso), la etapa II (definitiva) y la etapa III (avanzada), tal como se ve en la tabla 3.<sup>16,35</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y depende de una buena correlación entre clínica, métodos paraclínicos e imágenes diagnósticas.<sup>38</sup>

El estudio hematológico puede revelar recuentos anormalmente altos o bajos de células blancas con una tendencia hacia precursores inmaduros.<sup>37</sup> Con frecuencia existe trombocitopenia que conlleva a riesgo de sangrado. La presencia de leucopenia y trombocitopenia se asocia a necrosis intestinal y a un peor pronóstico.<sup>19,28</sup> Otras alteraciones que podrían evidenciarse en los paraclínicos son desequilibrio electrolítico, acidosis metabólica, alteración de la coagulación, hipoxia, hipercapnia, entre otros.<sup>13, 16, 19, 28</sup> Se puede encontrar sangre oculta en heces en un 22-59% de los casos.<sup>2, 18, 28</sup> Aproximadamente un 30% de los casos de ECN se asocia a bacteremia, por lo cual se recomienda tomar hemocultivos previo inicio de antibióticos.<sup>13</sup>

Otro hallazgo bioquímico inespecífico es la elevación sérica de la PCR. La PCR seriada puede ser útil en el seguimiento y el diagnóstico diferencial de la enfermedad.<sup>16</sup> Pourcyrus *et al.* han utilizado la PCR en forma seriada para diferenciar el estadio I de ECN de íleo o neumatosis benigna. Estos autores demostraron que los casos de ECN donde se encontraban niveles de PCR persistentemente elevados se correlacionaban con un peor pronóstico.<sup>16,39</sup>

Ante la sospecha clínica de ECN se debe realizar un estudio radiográfico completo que confirme la patología.<sup>19, 37</sup> En etapas iniciales de la ECN, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos, incluyendo dilatación de asas, distensión y en ocasiones edema de pared. La neumatosis intestinal (presencia de gas en la pared intestinal) se presenta en un 70 a 80% de los casos, como signo radiológico que define la enfermedad.<sup>19,28</sup> La neumatosis intestinal se puede extender a través de venas y linfáticos hasta el territorio de la vena porta recibiendo el nombre de portograma aéreo, encontrándose en un 30% de los casos.<sup>13, 19, 28</sup> En una etapa más avanzada de la enfermedad se puede observar neumoperitoneo (aire libre en la cavidad peritoneal) producto de una perforación intestinal.<sup>13,19</sup>

## Diagnóstico diferencial

La ECN debe diferenciarse de dos grupos de enfermedades: sistémicas y gastrointestinales. Entre las primeras se encuentran: sepsis con íleo, neumotórax con neumoperitoneo, enfermedad hemorrágica del recién nacido,

deglución de sangre materna y necrosis intestinal post-asfíxia.<sup>29</sup> Dentro de las enfermedades gastrointestinales se destacan los vólvulos, la rotación anormal, la colitis pseudomembranosa, la colitis de Hirschsprung, invaginación, tromboembolia de la arteria umbilical, perforación intestinal, hemorragia hepatoesplénica suprarrenal, úlcera por estrés, íleo meconial y alergia a la proteína de la leche.<sup>29</sup>

## Tratamiento

El tratamiento varía según el estadio en el que se encuentre el paciente (tabla 3). El manejo inicial consiste en restricción de la vía oral por aproximadamente 10 a 14 días, descompresión gástrica, líquidos endovenosos y antibióticos de amplio espectro, así como transfusión sanguínea si fuese necesaria.<sup>2,16,28</sup> Para los casos confirmados de ECN se debe realizar cubrimiento antimicrobiano que incluya gérmenes como: *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y Gram positivos (*Staphylococcus* coagulasa positivo). Los principales antibióticos utilizados son ampicilina, gentamicina y clindamicina.<sup>16,28</sup>

Los pacientes deben ser monitoreados continuamente mientras se confirma el diagnóstico. La terapia coadyuvante incluye soporte cardiovascular, respiratorio y hematológico, de ser necesario. Cuando se confirma el estadio II de la ECN, el tratamiento médico debe prolongarse por 7 a 14 días. Si se sospecha o confirma estadio III de Bell se requiere soporte cardiovascular y respiratorio intensivo para garantizar la supervivencia del paciente así como considerar la intervención quirúrgica dentro de las posibilidades de manejo.<sup>2,23,28</sup>

Todos los pacientes con perforación intestinal, son candidatos para tratamiento quirúrgico. Los hallazgos compatibles con perforación intestinal, son neumoperitoneo en la radiografía de abdomen, detección de gérmenes con tinción de Gram en material obtenido por paracentesis o la presencia de materia fecal en el drenaje peritoneal.<sup>40-42</sup>

Las indicaciones relativas para intervenir quirúrgicamente son eritema de la pared abdominal, deterioro de la condición clínica, signos de hipoperfusión, acidosis metabólica, trombocitopenia, falla ventilatoria, portograma aéreo, o masa abdominal palpable.<sup>2,23,43</sup>

Los dos procedimientos quirúrgicos más utilizados son la laparotomía exploratoria y el drenaje peritoneal simple. La laparotomía exploratoria ha sido el método quirúrgico tradicional, en ella se realiza la resección del segmento afectado con posterior anastomosis primaria o enterostomía. Es un método agresivo en el cual el paciente presenta una inestabilidad clínica difícil de revertir.<sup>1,2,44,45</sup>

Por otra parte se encuentra el drenaje peritoneal simple, el cual se introdujo a mediados de los años 70 como una alternativa para los pacientes con muy bajo peso al nacer o

en pacientes a término, con inestabilidad hemodinámica, factores agravantes o condición crítica. El drenaje peritoneal simple puede ser utilizado como tratamiento definitivo o como tratamiento transitorio en pacientes clínicamente inestables que requieran una posterior laparotomía.<sup>1,2,44,45</sup>

## Prevención

Muchas de las medidas preventivas para la ECN se encuentran actualmente en estudio al ser una entidad muy común y con tan alto impacto en la salud de los recién nacidos.<sup>2</sup>

**Alimentación enteral y lactancia materna.** La alimentación enteral en pacientes con riesgo de ECN es muy controversial. Algunos estudios sugieren que la alimentación con grandes volúmenes puede aumentar el riesgo de ECN. Por otra parte, Book realizó estudios aleatorizados controlados en los que comprobó que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ECN al administrar pequeños o grandes volúmenes de alimentos.<sup>16,23</sup>

Un aspecto relacionado con la alimentación enteral que es muy discutido, es el uso de leche materna en niños con sospecha o riesgo de ECN. La alimentación con leche humana y las prácticas conservadoras de alimentación, especialmente en infantes con sospecha de ECN; parecen tener un efecto reductor en la incidencia de la enfermedad.<sup>16</sup> La leche materna disminuye la incidencia de ECN sobre la alimentación de fórmula a la mitad, pero no ofrece una completa protección. Las características de la leche materna, la hacen única.

Los componentes inmunológicos como la Ig A, macrófagos, linfocitos específicos y bacterias no patógenas como las bifidobacterias, pueden conferirle un efecto protector. Por ejemplo la Ig A juega un papel importante en la protección de la mucosa intestinal y las bifidobacterias en la inhibición del crecimiento bacteriano patógeno (principalmente Gram negativas) al fomentar la producción de ácido acético y láctico.<sup>18</sup>

**Aminoácidos y factor de crecimiento epidérmico (EGF).** Recientemente se ha evaluado la utilidad de los aminoácidos en la ECN. La glutamina y arginina juegan un papel importante en el mantenimiento de la mucosa intestinal. Becker demostró que existen bajos niveles de arginina y glutamina en pacientes con ECN comparado con sujetos control. Estudios recientes han demostrado la utilidad de la arginina en la protección gastrointestinal, así como la reducción de la incidencia de ECN posterior a su administración.<sup>23,16</sup>

Otra molécula estudiada en la prevención de la ECN es el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Este péptido se encuentra implicado en la regulación, replicación y supervivencia de las células del aparato gastrointestinal. Posee un receptor específico, el receptor de EGF, que se encuentra distribuido por todo el tracto gastrointestinal del

infante. La evidencia más reciente encontrada, sugiere que el EGF podría jugar un papel importante en la prevención y tratamiento de la ECN, logrando la regeneración intestinal por medio de los procesos de crecimiento y desarrollo celular. Algunos autores han asociado los niveles bajos de EGF en saliva y plasma con ECN.<sup>1</sup>

**Prebióticos y probióticos.** El uso preventivo de probióticos como Lactobacilos acidófilos y *Bifidobacterium infantis*, ha reportado resultados alentadores.<sup>16, 46-48</sup> Se encuentra en los recién nacidos con riesgo de ECN mayor proliferación de bacterias patógenas y escasa colonización de lactobacilos intestinales.<sup>21,46-48</sup> Se ha demostrado que estos microorganismos generan una protección intestinal directa, estimulan el crecimiento de otras bacterias benéficas y aumentan la resistencia de la mucosa intestinal a la penetración de bacterias patógenas.<sup>1, 16, 48,49</sup> Existe controversia con respecto al momento en el que se debe iniciar la terapia probiótica, teniendo en cuenta la seguridad, duración, y eficiencia del tratamiento a instaurar.<sup>46</sup> Estudios realizados con probióticos han demostrado una reducción en la incidencia de ECN comparado con pacientes controles que han recibido placebo.<sup>16,47,48,50</sup>

Dentro de la microbiota intestinal del recién nacido se incluye bacterias benéficas como bifidobacterias, sacarolíticas de *Clostridium*, *Bacterioides*, bacterias supresoras del sobrecrecimiento patógeno (*Bacterioides proteolitico*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* y especies patógenas en menor cantidad, las cuales deben mantenerse en equilibrio.<sup>16,46,47,49</sup> El uso de probióticos y prebióticos en la profilaxis de ECN disminuye la cantidad de patógenos, mejora la tolerancia a la nutrición enteral con leches de fórmula reduciendo la necesidad de prolongar la nutrición parenteral y la severidad de las complicaciones.<sup>16,46,47,49,51</sup> La mayoría de autores que han estudiado acerca de este tema coinciden en opinar que deben realizarse más estudios en los cuales se incluyan mayor cantidad de pacientes y se haga seguimiento cuidadoso a largo plazo.<sup>1,50</sup>

**Terapia de corticoides prenatales.** El uso de corticoides prenatales ha mostrado una reducción en la incidencia de ECN. Se presume que su mecanismo de acción se basa en la inducción de la maduración intestinal.<sup>1,23</sup>

Con respecto al uso profiláctico de corticoides en ECN, los estudios muestran resultados contradictorios.<sup>1,23</sup> Bauer *et al* observaron una reducción significativa en la incidencia de ECN en hijos de madres que recibieron corticoides prenatales.<sup>1, 52</sup> Por el contrario, Kamisuka *et al* encontraron una incidencia dos veces mayor de ECN en prematuros con edad gestacional menor a 35 semanas y peso entre 1250-2500gr, de madres que habían recibido corticoides prenatales.<sup>1,53</sup> Otros autores, como Guthie *et al*, también han encontrado un incremento en la aparición de ECN en hijos de gestantes expuestas a esteroides.<sup>1,54</sup> Es necesario realizar más estudios que esclarezcan el verdadero efecto de los corticoides en la ECN y su potencial efecto protector.<sup>1,23</sup>

**Inmunoglobulinas.** Algunos proyectos de investigación estudian la función de las inmunoglobulinas (Igs) y su relación en la prevención y tratamiento de la ECN. Dentro de estas la Ig A juega un papel sobresaliente, dado que los recién nacidos prematuros tiene bajos niveles de esta inmunoglobulina y su uso profiláctico podría ser una alternativa viable. En un ensayo clínico aleatorizado Eibl *et al* evaluaron la eficacia de preparados orales de inmunoglobulinas (73% Ig A y 26% Ig G) para la prevención de ECN en niños que no habían recibido leche materna. Con lo cual se observó una reducción en los casos de ECN en el grupo objeto de tratamiento (0% frente a 6,6%). Por otra parte, Foster y Cole realizaron una metanálisis en el cual aseguran que la evidencia existente no es concluyente para apoyar el uso de inmunoglobulinas orales en la práctica clínica, de tal manera que es posible afirmar que las inmunoglobulinas por vía intravenosa no han demostrado efectos benéficos para la prevención de NEC.<sup>1</sup>

**Cierre temprano del ductus arterioso permeable.** El ductus arterioso permeable (DAP) puede producir una disminución en la perfusión esplénica, lo que se ha relacionado con un aumento en los casos de ECN.<sup>1,55</sup> Cassady *et al* observaron que el cierre temprano del DAP quirúrgicamente disminuye el riesgo de ECN.<sup>1,56</sup>

Por su parte, el uso de indometacina en el tratamiento del DAP es polémico.<sup>1</sup> Grosfeld *et al* y Donovan *et al* evidenciaron un incremento en la incidencia de ECN y perforación intestinal en niños que recibieron indometacina como tratamiento para el DAP.<sup>1,57</sup> Por el contrario, Cooke *et al*, en una revisión bibliográfica de Cochrane, concluyeron que no existe evidencia que asocie el uso de indometacina con un aumento en el riesgo de ECN.<sup>1,58</sup>

## Conclusiones

La ECN es una entidad clínica de etiología multifactorial, que ocurre principalmente en neonatos con factores de riesgo como prematuridad, bajo peso al nacer, hipoxia neonatal y el inicio de alimentación enteral temprana.

No se ha clarificado el mecanismo por el cual se produce el daño intestinal característico de la ECN. Actualmente se postulan dos teorías: La primera establece la hipoxia - isquemia como factor desencadenante del daño tisular reflejado en la necrosis de la mucosa intestinal; la segunda, con mayor grado de evidencia, establece la inmadurez de las funciones de barrera, motilidad, circulación e inmunidad local que caracterizan el intestino del prematuro como factor determinante en el desarrollo de esta patología.

Dentro de los factores protectores para el desarrollo de ECN, se ha encontrado una menor incidencia de esta enfermedad en recién nacidos prematuros alimentados con leche materna comparados con los que iniciaron su alimentación con fórmulas maternizadas.

Estudios recientes han señalado que el uso de probióticos (*Lactobacilos acidófilos*, *Bifidobacterium infantis*), al igual que otras moléculas como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la arginina arrojan resultados alentadores en la prevención de la ECN. Esto con base en la protección intestinal que generan, impidiendo la penetración de bacterias patógenas y a su vez favoreciendo el crecimiento de otros microorganismos benignos.

## Agradecimientos

Los autores de esta revisión agradecen a las doctoras Gloria Estela Ruiz y Myriam Yaneth Correa, pediatras neonatólogas por colaborar en la revisión y corrección del presente artículo.

## Referencias

- Diniz N, Harumi M. Advances in necrotizing enterocolitis. *J Pediatría* 2005; 81(Suppl 1):16S-22S.
- Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:349-55.
- Huang Y, Mei Shao X, Neu I. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatrics* 2003; 162:122-8.
- Narváez AI. Enterocolitis necrotizante. *Rev Fac Ciencias Salud Univ Cauca* 1999; 1:14-21.
- Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994; 396:27.
- Boccia D, Stolfi I, Lana S. Nosocomial necrotizing enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Paediatr* 2001; 160:38591.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1-7.
- 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; 119:630-8.
- Stoll BJ, Kanto WP, Glan RI, Nahmias AJ, Bronn AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980; 96:447-51.
- Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. I. Epidemiology and uncommon observations. *Am J Dis Child* 1981; 135:603-7.
- Moya F, Contador M. Avances en enterocolitis necrotizante neonatal. *Foro pediátrico* tomo 1 no. 2 abril - junio 2000. Disponible en: [www.amp.org.mx/foro-pediátrico/tomo1-abr-jun.htm](http://www.amp.org.mx/foro-pediátrico/tomo1-abr-jun.htm)
- Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:366-72.
- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:205-18.
- Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatric* 1998; 10:123-30.
- Spigland N, Yazbeck S, Dejardins G. Surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 1990; 5:355-8.
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:127183.
- Ostlie DJ, Spilde TL, Shawn D, Sexton N, Miller K, Sharp R, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1039-42.

18. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care* 2003; 3:107-20.
19. Fernández I, De Las Cuevas I. Protocolos de neonatología. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 46(suppl 1):172-8.
20. Palacio A. Enterocolitis necrosante. En: Correa JA, Gómez JF, Posada R (eds). *Fundamentos de Pediatría*. Medellín: CIB, 1 ed, 1994:1362-7.
21. Yeo SL. NICU update: state of the science of NEC. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006; 20:46-50.
22. 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; 111:529-34.
23. Panigrahi P. Necrotizing enterocolitis. A practical guide to its prevention and management. *Pediatr Drugs* 2006; 8:151-65.
24. Neu J. The 'myth' of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2005; 87:978.
25. Covert RF, Neu J, Elliott MJ, Rea JL, Gimotty PA. Factors associated with age of onset of necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1989; 6:455-60.
26. De Curtis M, Paone C, Vetrano G, Romano G, Paludetto R, Ciccimarra F. A case control study of necrotizing enterocolitis occurring over 8 years in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1987; 146:398-400.
27. Contador M, Moya F. Enterocolitis necrotizante neonatal: Etiopatogenia y prevención. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67:176-82.
28. Henry MC, Moss RL. Current Issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Sem Perinatol* 2004; 28:221-33.
29. Kliegman R. Enterocolitis necrosante neonatal. *Wyllie R, Hyams JS. Gastroenterología pediátrica*. México: Panamericana, 2 ed, 2001:515-26.
30. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatol* 2003; 8:449-59.
31. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007; 27:124-33.
32. Kliegman RM. The relationship of neonatal feeding practices and the pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2003; 111:671-2.
33. Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Op Pediatrics* 2005; 17:170-3.
34. Patole SK, Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:147-51.
35. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6:623.
36. Méndez F, Bancalari M, Ernst E. Enterocolitis necrotizante: Experiencia de 15 años. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71:390-7.
37. Neu J. Enterocolitis necrotizante: a update. *Acta Pædiatrica* 2005; 94(Suppl 449):100S105S.
38. Rojas C, Guerrero R. Enterocolitis necrosante del lactante. *Nutrición clínica y gastroenterología Pediátrica*. Bogotá, 1999:316-24.
39. Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 116:1064-9.
40. Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40:371-6.
41. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am*. 1999; 37:1187-98.
42. Bethel C. The surgery of necrotizing enterocolitis. In: Gilchrist BF (ed). *Necrotizing enterocolitis*. Georgetown (TX): Landers Bioscience, 2000:63-8.
43. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994; 29:663-6.
44. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225-34.
45. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006; 117:e680-7.
46. Forero-Gómez J, Vera-Cala LM. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. *MedUNAB* 2005; 8:5-10.
47. Castro LA, de Rovetto C. Probióticos: utilidad clínica. *Colomb Med* 2006; 37:308-14.
48. Kliegman RM, Willoughby RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics* 2005; 115:171-2.
49. Hammerman C, Kaplan M. Probiotics and neonatal intestinal infection. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:27782.
50. Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: What works and how safe?. *Pediatrics* 2005; 115:173-4.
51. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115:1-4.
52. 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; 73:682-8.
53. Kamisuka MD, Horton HK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500g and less 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000; 105:379-84.
54. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003; 23:278-85.
55. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980; 112:113-23.
56. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoi G, et al. A randomized controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000g or less at birth. *N Engl J Med* 1989; 320:1511-6.
57. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F464-6.
58. 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; 224:350-5.