

Enterocolitis Aguda Necrotizante*

Dr. Oscar Felipe Segreda Constenla
Pediatra Neonatólogo

Introducción

La enterocolitis aguda necrotizante (EAN) es una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes durante la infancia. Es un trastorno caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, asociada a inflamación severa, invasión de organismos formadores de gas y disección de gas dentro de la pared intestinal y el sistema venoso portal. A pesar de grandes avances en la detección y el manejo, ocasiona una morbilidad sustancial particularmente en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN, < 1500g).

Epidemiología

En USA la incidencia de EAN establecida (estadio II y III) es de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos. Más del 90% de los casos ocurre en pacientes de MBPN nacidos de < 32 semanas de edad gestacional (EG) y la incidencia disminuye conforme aumenta la EG. La mortalidad varía entre 15 y 30% y también es inversamente proporcional a la EG. Aproximadamente 10% de las EAN ocurre en recién nacidos de término (RNT), la mayoría de estos no se alimentaron con leche materna y tienen alguna enfermedad de fondo que afecta la perfusión intestinal, tales como: asfixia perinatal, cardiopatías congénitas críticas, malformaciones gastrointestinales, sepsis y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

Patogénesis

En prematuros la etiología es multifactorial, con presencia de un tracto intestinal y sistema inmune inmaduros; condiciones que inducen disbiosis (ausencia de alimentación con leche materna, uso de antibióticos, inestabilidad circulatoria, anemia), lo que conllevan a disrupción de la barrera intestinal y microvasculatura con respuesta inflamatoria exagerada y liberación de citoquinas.

Presentación clínica

La edad de presentación está inversamente relacionada con la EG. En el RNT los signos y síntomas se presentan de forma más temprana, usualmente entre el 7 y 12 día de vida mientras que en el prematuro de manera más tardía (14 a 21 días). Las manifestaciones más frecuentes son:

- Cambio súbito en la tolerancia a la alimentación, distensión abdominal, aumento de residuos gástricos, vómitos (usualmente biliosos), diarrea, hematoquecia.
- Eritema, crépitos, dolor a la palpación e induración de pared abdominal.
- Apnea, fallo respiratorio, letargia, inestabilidad térmica, hipotensión por shock séptico (casos severos). Un 20 a 30% presentan bacteremia asociada.

Diagnóstico

Se basa en las manifestaciones clínicas características y el hallazgo radiológico de neumatosis intestinal (gas intramural), neumoperitoneo o asa fija. El diagnóstico definitivo de EAN se realiza posterior a una cirugía intestinal y análisis histopatológico que demuestra inflamación intestinal, infarto y necrosis.

Criterios de Estadaje de Bell Modificado: Incluye características clínicas, de laboratorio y radiológicas. Importante destacar que en el estadio de Bell I se establece hematoquecia como criterio y no sangre oculta.

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

Estadio	Clasificación EAN	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiológicos
IA	Sospecha	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Retención gástrica, distensión abdominal, vomito, hematoquecia	Normal o dilatación de asas leve
IB	Sospecha	Igual que el anterior	Hematoquecia marcada	Igual que el anterior
IIA	Confirmada, levemente enfermo	Igual que el anterior	Igual que el anterior más ausencia de ruidos intestinales con o sin dolor a la palpación intestinal	Dilatación de asas, íleo, neumatosis intestinal
IIB	Confirmada, moderadamente enfermo	Igual que el anterior más acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Igual que el anterior más franco dolor a la palpación con o sin eritema de pared o masa palpable en cuadrante inferior derecho	Igual que IIA más ascitis
IIIA	Avanzada, severamente enfermo, intestino intacto	Igual que IIB más hipotensión, bradicardia, apneas severas, acidosis mixta, CID y neutropenia	Igual que el anterior más signos de peritonitis, marcado dolor a la palpación y dilatación abdominal	Igual que IIA más ascitis
IIIB	Avanzada, severamente enfermo, perforación intestinal	Igual que el anterior	Igual que IIIA	Igual que el anterior más neumoperitoneo

Evaluación radiológica: La radiografía simple de abdomen es el estudio estándar, sin embargo, el ultrasonido Doppler está siendo utilizado cada vez más, especialmente cuando los hallazgos en la radiografía son dudosos.

- Radiografía de abdomen:** Es utilizada para confirmar el diagnóstico de EAN y monitorizar la progresión de la enfermedad. Dada baja sensibilidad y especificidad por lo que no debe utilizarse de forma aislada para confirmar o descartar la enfermedad. Los hallazgos radiológicos deber ser interpretados junto a otros datos clínicos del paciente. Es menos sensible en los < 28 semanas de EG. Los hallazgos varían con la EG; la presencia de neumatosis intestinal y el gas en el sistema venoso portal son menos frecuentes en prematuros, en esta población las decisiones de manejo deben basarse en las manifestaciones clínicas. Cuando hay sospecha de neumoperitoneo debe tomarse también radiografía en decúbito lateral izquierdo.
- Patrón de gas anormal con dilatación de asas:** es compatible con íleo, se observa en etapas iniciales de EAN. Puede observarse en otras patologías con íleo, como sepsis.

- **Neumatosis intestinal:** Burbujas de gas en la pared del intestino delgado; se observa en la mayoría de pacientes con estadíos II y III.
- **Neumoperitoneo:** Ocurre cuando hay perforación intestinal (estadíos III B). Cuando la cantidad de aire es considerable puede observarse el signo de bola de fútbol americano. El neumoperitoneo también se puede observar en otras condiciones como la perforación intestinal espontánea (**PIE**).
- **Asa fija:** La presencia de un asa intestinal fija en radiografías de abdomen seriadas puede sugerir un asa necrótica y/o perforación intestinal en ausencia de neumatosis intestinal.
- **Gas en la vena porta:** Signo transitorio del ingreso de gas bacteriano al sistema portal que resalta la segmentación de la vasculatura portal.
- **Ultrasonido de abdomen:** Las ventajas sobre la radiografía de abdomen incluyen mayor sensibilidad para detectar líquido libre y la visualización de la perfusión, peristalsis y engrosamiento de pared intestinal en tiempo real cuando se utiliza el Doppler.
- **Enemas con contraste: Contraindicados en sospecha de EAN,** ya que puede resultar en perforación intestinal con extravasación del medio de contraste.

Estudios de laboratorio: No son utilizados para el diagnóstico de EAN, sin embargo, pueden ser de ayuda para el manejo. Particularmente trombocitopenia, acidosis metabólica e hiperglicemia se asocian con EAN.

- **Hemograma completo:** Conteo absoluto de neutrofilos $< 1500/dL$. es más frecuente en pacientes con EAN y se asocia a pronóstico desfavorable. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente y puede inducir sangrado importante. En etapas tempranas de EAN el descenso en el valor de las plaquetas se correlaciona con necrosis intestinal, el aumento de las mismas es un signo de recuperación.
- **Coagulación:** Deben considerarse cuando exista trombocitopenia o sangrado; la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) es una manifestación frecuente en cuadros severos. El diagnóstico de CID se realiza en presencia de trombocitopenia, tiempo de tromboplastina y protrombina prolongados, concentración de fibrinógeno disminuido y dímero- D elevado.
- **Química sanguínea:** Electrolitos, pruebas de función renal, gases arteriales. La persistencia de hiponatremia ($Na < 130$ mEq/L), hiperglicemia y acidosis metabólica son sugestivos de necrosis intestinal o sepsis. El lactato sérico también es un indicador de progresión o mejoría del cuadro.
- **Sepsis:** Se deben tomar hemocultivos y si indicado análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). El resultado de estos cultivos son utilizados para guiar la terapia antibiótica. En el estudio realizado en nuestro país los gérmenes más frecuentes fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Escherichia coli*.
- **Cultivo de líquido peritoneal:** Pocas veces se necesita realizar paracentesis abdominal diagnóstica para obtener líquido peritoneal para tinción de Gram y cultivo en pacientes con ascitis severa o con sospecha de peritonitis. En estos casos puede ser de ayuda para guiar la terapia antibiótica.
- **Estudios en heces: Sangre oculta, sustancias reductoras, medición de alpha-1 antitripsina** no han mostrado ser clínicamente útiles, sus resultados son poco específicos. Sangre oculta en heces es frecuente en prematuros que no presentan EAN.
- **Biomarcadores:** Aún no se dispone de un marcador con sensibilidad y especificidad suficiente para detección temprana de EAN y monitorizar la respuesta al tratamiento. Algunos de los más utilizados son la proteína C- reactiva (PCR), IL 6 e IL 8.

Diagnóstico diferencial: Condiciones que cursan con sangrado rectal, distensión abdominal, retención gástrica o perforación intestinal.

- **Sepsis:** Genera íleo por sepsis, es difícil de diferenciar en estadíos iniciales de EAN.
- **Enteritis infecciosa:** Campylobacter, Clostridium, Salmonella, Shigella, Rotavirus, Enterovirus.
- **Perforación intestinal espontánea (PIE):** Usualmente afecta el íleon distal o colon, con predominio en pretérminos de MBPN. Se distingue de EAN por la ausencia de neumatosis intestinal así como la ausencia de eritema de pared abdominal, crépitos e induración. La PIE típicamente ocurre en los primeros 7 días de vida y es independiente a la alimentación.
- **Malformaciones intestinales:** Enfermedad de Hirschsprung, atresia ileal, vólvulo intestinal, íleo meconial e intususcepción intestinal. Diferenciado por los hallazgos radiológicos característicos.
- **Fisuras anales:** Generalmente no ocurren manifestaciones sistémicas. La exploración anal confirma el diagnóstico.
- **Alergia a la proteína de la leche de la vaca:** Infrecuente en prematuros, rara vez ocurre antes de las primeras 6 semanas de vida.

Prevención:

Prevención de la prematuridad (la de mayor impacto).

Diagnostico y manejo apropiado de condiciones que generación hipoperfusión esplácnica (Shock, PCA)

La calidad de la evidencia sobre medidas y prácticas efectivas es muy variable. Dichas prácticas se clasifican de la siguiente manera:

Evidencia buena a moderada (Recomendado)		
Medida	Justificación	Recomendación
Esteroides prenatales	Reduce el riesgo del síndrome de distress respiratorio y mortalidad en prematuros, así como de hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro y de EAN	Los esteroides prenatales deben administrarse a todas las mujeres con EG entre 24 y 34 sem y con riesgo de parto pretérmino en los siguientes 7 días
Alimentación con leche humana	<p>*Disminuye el riesgo de EAN cuando se le compara con la utilización de fórmula</p> <p>*Cuanto mayor la utilización de leche humana mejor el efecto protector contra EAN</p> <p>*Disminuye el pH gástrico, promueve la motilidad intestinal y disminuye el riesgo de disbiosis mediante la provisión de IgA, lactoferrina y oligosacáridos</p>	<p>*Cuando disponible, debe utilizarse leche materna ya que provee los mayores beneficios</p> <p>*La leche humana de banco debe utilizarse si la leche materna no esta disponible</p>

Evidencia limitada (sugerido)		
Medida	Justificación	Recomendación
Protocolo de alimentación estandarizado	El calostro oral provee beneficios inmunes en el RN y favorece mayor producción de Im en la madre	Iniciando inmediatamente después del nacimiento, se administran gotas de calostro cada 3 horas y hasta que reciba alimentación por vo
	Alimentación trófica: El inicio temprano de la alimentación promueve una mejor tolerancia a la misma, permite avances más rápidos, acelera la maduración de la motilidad intestinal, incrementa los niveles de hormonas gastrointestinales, disminuye el riesgo de sepsis tardía, entre otros beneficios	En los <1500g y médicamente estables se sugiere iniciar en el primer día de vida, idealmente en las primeras 6h de vida a 20 cc/kg/día
	El retraso de los avances de la vía enteral en los RN < 1500g más allá del 4 día de vida no disminuye el riesgo de EAN	Ver guías de manejo nutrición enteral del prematuro
	No hay diferencias en el riesgo de EAN entre el aumento lento(18cc/kg/día) o rápido(30 cc/kg/día), sin embargo, es dependiente de la edad gestacional y el peso al nacer	Ver guías de manejo nutrición enteral del prematuro
Evitar la utilización prolongada de antibióticos	Los antibióticos profilácticos iniciales por ≥ 5 días vs un curso más corto de antibióticos se asocia con un riesgo aumentado de EAN. Cada día adicional de antibióticos más allá del 5 día de vida aumenta riesgo de EAN o muerte.	Limitar la duración de antibióticos en prematuros de MBPN con hemocultivos negativos reduce el riesgo de EAN o muerte.
Evitar el uso de antiácidos	Se ha asociado la utilización de antiácidos con riesgo aumentado de EAN, neumonía y sepsis.	Evitar la utilización de antiácidos en RN de MBPN
Evitar anemia severa	Numerosos estudios observaron una asociación de EAN con transfusiones de sangre sin embargo, estudios recientes han demostrado una asociación de EAN con anemia severa(hto< 25) y no con las transfusiones de sangre. Hasta que la información sea clara, muchos centros recomiendan detener la alimentación durante la transfusión.	*prevención de anemia: se sugiere clampeo tardío del cordón umbilical y limitar las tomas de muestras sanguíneas. *se recomienda detener la alimentación por 2 tomas y posteriormente reiniciar (esta recomendación varía según el centro y la fuente bibliográfica).

Manejo:

- Manejo médico exclusivo para todos las EAN estadio I y la mayoría de estadio II.
- Intervención quirúrgica en los pacientes con estadio III
- En los centros que no tienen disponible equipo de cirugía el traslado anticipado a otro centro de mayor nivel es idóneo.

Manejo médico: Debe iniciarse lo antes posible ante sospecha EAN**1. Tratamiento de soporte:**

- a. Reposo intestinal (NVO): Va de la mano con la duración de antibioticoterapia, 10 días para Estadio II y 14 días para estadio III. Reiniciar la alimentación gradualmente cuando la condición clínica mejora.
- b. Descompresión gástrica(SOG abierta): Se recomienda con succión hasta que resuelva el íleo y no se aprecie neumatosis intestinal en las radiografías.
- c. Reemplazo de líquidos intravenosos: Debido a pérdidas por tercer espacio secundario a fuga capilar por inflamación intestinal.
- d. Nutrición parenteral: Requiere de catéter venoso central para su administración. Se recomienda durante el reposo intestinal en estadios II y III, hasta alcanzar alimentación enteral suficiente.
- e. Soporte respiratorio y cardiovascular.
- f. Corrección de trastornos hematológicos (ej. CID) y metabólicos (ej. acidosis metabólica)

2. Terapia antibiótica:

- a. Para todos los pacientes con sospecha de EAN o establecida se recomienda iniciar antibióticos de amplio espectro posterior a la toma de cultivos.
- b. La escogencia de los antibióticos debe ser basado en patrones de susceptibilidad local.
- c. Régimen antibiótico recomendado: ampicilina + gentamicina (o amikacina) + metronidazol (si sospecha de perforación intestinal).
- d. Se sugiere suspender antibióticos a las 48h en casos con estadio I (si hemocultivos son negativos),10 días para estadio II y 14 días estadio III.

3. Monitorización de la respuesta al tratamiento: Si hay progresión considerable con fallo a manejo médico, se debe considerar una intervención quirúrgica.

- a. Examen físico seriado: Los signos pueden cambiar rápidamente, se sugieren exploraciones cada 2 horas y según evolución. Ante sospecha de perforación intestinal (eritema de pared abdominal, distensión abdominal marcada, aumento de dolor a la palpación abdominal) solicitar evaluación urgente por el equipo de cirugía.
- b. Monitorización con laboratorios: Ver estudios de laboratorio arriba.
- c. Radiografías de abdomen seriadas cada 6 a 12 horas durante la fase inicial y más frecuentemente si hay sospecha de progresión del cuadro.
- d. Ultrasonido: Puede ser útil para identificar aquellos pacientes con necrosis severa en riesgo de perforación y candidatos a cirugía, requiere radiólogos entrenados en patología neonatal.

Manejo quirúrgico:

- Indicaciones: Evidencia de neumoperitoneo (indica perforación intestinal).
- También se recomienda el abordaje quirúrgico para pacientes con necrosis severa con alto riesgo de perforación, estos pacientes muestran deterioro clínico a pesar de manejo médico apropiado, las manifestaciones de alarma son:
 - * Signos clínicos: hipotensión, masa palpable, eritema de pared
 - * Estudios de laboratorio: trombocitopenia persistente y acidosis
 - * Hallazgos en estudios de imagen: ascitis, asa fija, gas en la vena porta

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONe

Bibliografía:

1. Jae H Kim, Neonatal necrotizing enterocolitis/ Clinical features and diagnosis, UpToDate: Apr 13, 2020.
2. Jae H Kim, Neonatal necrotizing enterocolitis/ Pathology and pathogenesis, UpToDate: Apr 13, 2020.
3. Jae H Kim, Neonatal necrotizing enterocolitis/ Prevention, UpToDate, :Apr 13, 2020.
4. Jae H Kim, Neonatal necrotizing enterocolitis/ Management, UpToDate: 13, 2020.
5. Segreda OF, Paniagua C, Estudio descriptivo transversal sobre las características epidemiológicas, presentación clínica y evolución de los pacientes con el diagnóstico de enterocolitis aguda necrotizante admitidos al Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” Noviembre 2016-Octubre 2017. Repositorio del SIBDI-UCR, 2017, disponible en <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/6267>.