Enterocolitis Necrotizante

Mauricio Marín Rivera Residente de Neonatología Hospital Base de Puerto Montt

Definición

 La enterocolitis necrotizante (NEC), es una enfermedad grave del recién nacido, de etiología multifactorial, caracterizada por edema, ulceración y necrosis de la mucosa intestinal y sobreinfección bacteriana de la pared ulcerada

Introducción

- Es la principal causa de muerte en pacientes en unidades de intensivo neonatal
- El incremento en la sobrevida de los recién nacidos de muy bajo peso

 aumento en incidencia de NEC

Introducción

 A pesar de los avances en el cuidado intensivo neonatal, la NEC persiste como una enfermedad grave, por lo que la prevención, es la que tiene el más alto impacto en la morbilidad y mortalidad asociada a NEC

Epidemiología

- La incidencia global de NEC
 - 1/1000 nacidos vivos *
 - 1,8/1000 nacidos vivos **
- Muy bajo peso de nacimiento aumenta a 7%
- Mortalidad: 15 30%, más elevada mientras más bajo peso y menor edad gestacional

^{*} Loren Berman, R. Lawrence Moss. Necrotizing enterocolitis: An update. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Jun;16(3):145-50

^{**} Álvaro Méndez. Enterocolitis Necrotizante, experiencia de 15 años. Rev. chil. pediatr. 2000 71(5).

Epidemiología

- Sobrevivientes pueden presentar morbilidad a largo plazo
 - Sd. de intestino corto (SIC)
 - Deterioro del crecimiento
 - Retardo del desarrollo psicomotor
 - Comparable a secuela de meningitis
 - Neuroimagen: Injuria sustancia blanca del SNC

Epidemiología

- La NEC es una enfermedad casi exclusiva de los RN prematuros
- Los RN de término que presentan NEC tienden a presentar algún factor de riesgo como:
 - Cardiopatía congénita
 - Sepsis
 - Hipotensión

Introducción

- Variantes específicas de NEC
 - Injuria intestinal aguda relacionada con la transfusión
 - NEC total o catastrófica (mortalidad > 90%)
 - Neonatos de término que sufrieron prolongados períodos de hipoperfusión o asfixia (cardiopatías, PEG severos, Asfixia)

Introducción

- Diferenciar los cuadros similares a NEC
 - Perforación intestinal espontánea
 - Alergia a APLV

Fisiopatología

 La fisiopatología implica una isquemia intestinal por hipoperfusión de la pared y la subsiguiente caída de la barrera mucosa que permite la entrada de bacterias y/o aire a la pared intestinal, que puede ser causada o facilitada por necrosis de la pared intestinal o autolisis de la flora intestinal. El aire intersticial de la pared del intestino puede entrar a la circulación venosa portal, acompañado de acidosis y coagulación intravascular diseminada

Fisiopatología

- Inmadurez
- Isquemia
- Alteración de la flora intestinal
- Tipo de alimentación enteral

NOXA

Respuesta inmunológica exagerada del huesped

Quiebre de la barrera intestinal



Inflamación transmural y daño tisular

Fisiopatología

Respuesta inflamatoria puede ser aumentada por la alterada expresión de un receptor de superficie de tipo Toll, que es mucho mayor que en edades más avanzadas



Ventana de suceptibilidad a edades gestacionales más tempranas para generar una respuesta inflamatoria inadecuada

Fisiopatología - Inmadurez

- La motilidad intestinal madura durante el tercer trimestre, con migración complejo motor durante la semana 34
- PT todavía no desarrollan una peristalsis coordinada, por lo que el epitelio intestinal puede sufrir de una exposición prolongada a sustancias potencialmente tóxicas

Fisiopatología - Inmadurez

 El epitelio inmaduro y las formación aún incompleta de las tight juction conlleva a un aumento de la permeabilidad intestinal y a una regeneración defectuosa de la barrera intestinal después que ésta se ha comprometido

Fisiopatología - Inmadurez

 NEC entidad principalmente del PT, inmadurez de los intestinos predispone a agentes patógenos a invadir tejidos

Factores de Riesgo Intestinos Inmaduros

Permeabilidad intestinal aumentada

Dismotilidad

Barrera de mucina disminuida

Disminución de inmunoglobulinas

Vaciamiento gástrico enlentecido

Fisiopatología - Alimentación

- Rol de la alimentación enteral
 - La mayoría de los casos (95%) de las NEC, se desarrolla posterior al inicio de la alimentación
 - Alimentación con fórmula presenta mayor riesgo de NEC y NEC quirúrgica que los alimentados con leche humana

Fisiopatología – Flora Intestinal

- La inmunidad del tracto intestinal inmaduro predispone a colonización bacteriana anormal
 - NEC usualmente ocurre en la segunda semana de vida después que el intestino ha sido colonizado
 - Se observa una flora intestinal anormal en comparación con un RN de término
 - La mayor tasa de cesárea en los prematuros puede contribuir a desarrollar una flora anormal.

Fisiopatología - Isquemia

- Hay un delicado balance entre vasodilatación (mediado por NO) y vasoconstricción (endotelina 1) en la circulación neonatal
- El estado neonatal basal predomina el NO
- Los estados patológicos causan disfunción endotelial que lleva a la activación de endotelina 1 provocando vasoconstricción, isquemia e injuria celular

Fisiopatología – Isquemia

- El rol de la isquemia es más relevante para la perforación intestinal aislada que para la NEC
- Se observa que pretérmino con restricción de crecimiento y RN con cardiopatía congénita cianótica presenta mayor probabilidad de desarrollar NEC

Fisiopatología - Mediadores

- FA intestinal. PT deficientes en esta enzima pueden tienen tendencia a desarrollar más NEC
- No hay terapia prevención ni tratamiento en esta línea de investigación

- Usualmente se presenta en la segunda semana de vida, posterior a la alimentación parenteral, no presenta una clínica específica
- Síntomas generales
 - Inestabilidad térmica
 - Letargia
 - Apneas
 - Episodios de bradicardia

- Síntomas gastrointestinales
 - Sangramiento evidente u oculto en deposiciones
 - Residuo gástrico aumentado
 - Distensión abdominal
 - Vómito

- Signos clínicos
 - Sensibilidad abdominal
 - Edema o equimosis pared abdominal
 - Asa intestinal palpable
 - Eritema pared abdominal es fuertemente predictivo de NEC pero sólo se encuentra en el 10% de los pacientes

 Posteriormente pueden comenzar con requerimientos ventilatorios aumentados y pobre perfusión, requiriendo apoyo vasoactivo

Diagnóstico - Laboratorio

- Son igualmente no específicos
- Leucocitosis o leucopenia
- Trombocitopenia (rápida disminución de plaquetas es un signo de mal pronóstico)
- Acidosis metabólica
- Hipo o hiperglicemia
- Alteración electrolítica

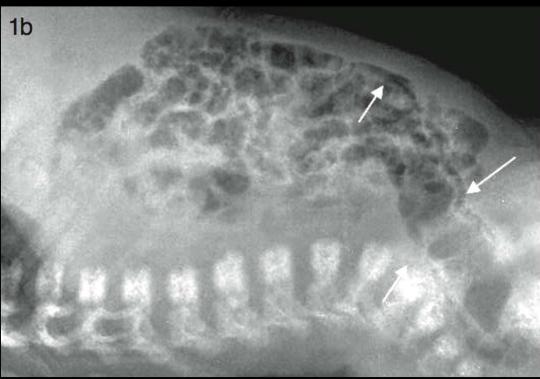
Diagnóstico - Radiografías

- Estudio seriado para evaluar avance de la enfermedad, el patrón del gas intestinal y buscar presencia de aire libre peritoneal
- Los hallazgos iniciales son semejantes a un íleo séptico:
 - Niveles hidroaéreos
 - Dilatación de asas
 - Engrosamiento de pared intestinal

Diagnóstico - Radiografías

- La presencia de neumatosis es el hallazgo más sugerente de NEC
- Otros hallazgos altamente sugerentes de NEC
 - Neumoperitoneo
 - Asa fija
 - Gas portal
- Abdomen sin aire intestinal puede reflejar enfermedad avanzada





Neumatosis

Georgette Pose L. Neumatosis intestinal y alergia a la proteina de leche de vaca. Revista Chilena de Radiología. Vol. 14 Nº 2, 2008; 68-72.

Diagnóstico - Radiografías

- Sin embargo, Rx de abdomen simple no tiene buena sensibilidad ni especificidad
 - Los hallazgos radiográficos de neumatosis no son hallazgos específicos
 - Puede existir una NEC extensa si alteraciones radiográficas
 - Para diagnosticar perforación franca también tiene mala sensibilidad

Diagnóstico - Ecografía

- La ECO abdominal es el examen más prometedor para diagnosticar NEC
 - Puede distinguir entre asas de intestino amenazado de las no viables, evaluar perfusión y peristalsis
 - Puede diagnosticar gas portal, ascitis, líquido libre y colecciones
 - Neumatosis puede ser más fácil evaluado por ecografía

Diagnóstico

 No hay un test altamente sensible y precoz para diagnosticar NEC

Clasificación

Etapas	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Radiología
IA	Sospecha de ECN.	Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargia.	Residuos gástricos aumentados, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta (+).	Normal o leve distensión abdo- minal.
IB	Sospecha de ECN.	Igual que la anterior.	Rectorragia macroscópica.	Igual anterior.
IIA	ECN confirmada. Enfermedad leve.	Igual que la anterior.	Agregar ausencia de ruidos hidroaéreos, con o sin sensibilidad abdominal.	Dilatación intestinal, íleo y neumatosis.
IIВ	ECN confirmada. Enfermedad modif.	Agregar acidosis metabólica y trombocitopenia leve.	Agregar: falta de ruidos intestinales, abdomen sensible, con o sin masa abdominal palpable.	Portograma aéreo, con o sin ascitis.
III A	ECN avanzada.	Agregar: hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis respiratoria o metabólica, CID, neutropenia.	Agregar: signos de peritonitis, gran sensibilidad abdominal, distensión abdominal.	Ascitis definida.
III B	ECN avanzada. Intestino perfora-do.	Igual IIIA.	Igual IIIA.	Igual IIB + Neumoperitoneo.

- Una vez iniciado el diagnóstico iniciar
 - Reposo digestivo
 - Descompresión gástrica
 - Antibióticos de amplio espectro previa toma de cultivos
 - Apoyo respiratorio, vasoactivo o transfusiones si se requiere
 - Examen clínico y radiográfico seriado

 Perforación intestinal diagnosticada a través de radiografía con aire libre peritoneal o paracentesis positiva para deposiciones o bilis es la única indicación quirúrgica absoluta

- Existen indicaciones relativas que dan pistas que perforación ha ocurrido o es inminente
 - Deterioro clínico con óptimo manejo médico
 - Eritema pared abdominal
 - Neumatosis extensa
 - Gas venoso portal
 - Asa fija en radiografías seriadas

- Existen actualmente 2 alternativas quirúrgicas
 - Laparotomía con resección de intestino comprometido
 - Drenaje peritoneal primario

Manejo

- Durante la laparotomía el objetivo es la resección sólo del intestino francamente no viable y dejar el que tenga alguna esperanza de sobrevivir, aunque sea marginal
 - Esencial en casos de compromiso intestinal difuso
 - Disminuir el número de pacientes que evolucionarán con SIC

Manejo

- Ventajas del drenaje peritoneal primario
 - No requiere de anestesia general y es un procedimiento menos invasivo
 - Evita complicaciones relacionadas con la enterostomía, anastomosis y SIC, ya que no se reseca intestino
- Desventaja: No se visualiza intestino, puede quedar intestino perforado y se foco de sepsis

Manejo

- Tres estudios prospectivos que involucran a 342 neonatos con NEC que requirieron cirugía evaluaron drenaje peritoneal primario versus laparotomía
 - No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad y la duración de la nutrición parenteral
 - No se evaluaron complicaciones a largo plazo como SIC, reoperación, estenosis o retraso del desarrollo psicomotor

Resultados

- Se debiera hacer una distinción entre NEC que no requiere cirugía y las que requieren cirugía
 - Las que requieren cirugía presentan más alta mortalidad (mayor al 50%)
 - Presentan mayores complicaciones a largo plazo
 - Prematuros con NEC sin cirugía presentan resultados a largo plazo similares a su contrapartida sin NEC de la misma edad gestacional

Resultados – Sd. Intestino Corto

- SIC es una complicación a largo plazo que puede llegar hasta un 40% de las NEC que requirieron cirugía
- NEC la principal causa de SIC en la infancia
- Pacientes que no requirieron cirugía también pueden evolucionar con un SIC

Resultados – Sd. Intestino Corto

- El íleo es el que tiene la mayor capacidad de adaptación, por lo que pacientes con NEC y compromiso principal de yeyuno tienen mejor pronóstico en comparación a los que se les realiza extensa resección ileal
- Largo, función y la presencia de íleon distal son los factores más importantes en pronóstico más que la presencia o no de válvula íleo-cecal

Resultados

 Pacientes con yeyunostomía pueden presentar mayor pérdida de fluidos, con desbalance electrolítico y falta de incremento ponderal. Por lo tanto planificar reconstitución intestinal tan pronto sea posible (idealmente sobre los 2 kg)

Resultados

- Retraso del desarrollo psicomotor es una complicación común en pacientes con NEC
 - Los pacientes con NEC quirúrgica tienen más del doble posibilidad de retraso de desarrollo psicomotor en comparación a NEC no quirúrgica
- Se observa recurrencia de la enfermedad sólo en un 5% de los casos

Prevención

 Las principales estrategias para la prevención de NEC son:

- 1. Standardized enteral feeding guidelines
- 2. Exclusive use of human milk and human milk-based fortifiers
- 3. Minimized antibiotic exposure
- 4. Minimized acid blockade treatment
- Potential use of high quality probiotics if above measures do not reduce necrotizing enterocolitis

Pautas Alimentación Estandarizadas

- Un período de mínima alimentación puede dar al intestino un período de tiempo para acomodarse a la alimentación y generar inmunidad contra los agentes patógenos relacionados con la alimentación
- La mayoría de los protocolos que han sido asociados a una reducción de NEC contemplan aumentos no mayores a 20 ml/kg/día

- Provee inmunidad activa y pasiva
- Componentes de la leche humana que pueden prevenir NEC

Células inmunes	Anticuerpos
Probióticos	Prebióticos
Lactoferrina	Alpha-lactoalbúmina
Lisozyma	Factor crecimiento epidérmico
Complemento C3	Factor bifidus
Ácidos grasos	Mucinas antivirales

 Un estudio de cohorte multicéntrico mostró que la fracción de ingesta de leche humana en prematuros fue directamente relacionada a la sobrevida libre de NEC

- Otros beneficios de la leche humana en prematuros incluyen:
 - Logro más rápido de alimentación enteral completa
 - Estadía en UCI más reducida
 - Menor reingreso hospitalario
 - Mejoría cognitiva

- No hay tanta evidencia para el caso de leche humana de donante
- Estudios aleatorios doble ciegos se hacen éticamente difíciles

Reducción del Uso de Antibióticos

- Se ha asociado uso prolongado de antibióticos en el período neonatal con mayor riesgo de NEC
- Probablemente al alterar la microflora intestinal
- Antibióticos antenatales también se han asociado a mayor riesgo de NEC

Reducción de Bloqueadores de Ácido

- El estómago produce ácido en parte para mantener una flora bacteriana controlada
- Los PT producen menos ácido gástrico
- Hay una clara asociación entre uso de antagonistas de receptor H2 y NEC

Probióticos

- El efecto de los probióticos en reducción de NEC son tan importante como el efecto de la leche materna
- Un estudio con suplementación de L. Reuteri a RN < 1000g fue asociada con disminución significativa de NEC (2,5% vs 15,1%)
- Esta mejoría también se ha observado en suplementar probióticos a las madres

Chelsea Hunter. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis. BMC Pediatrics 2012, 12:142

Transfusión Hemoderivados

- Definida como NEC iniciada dentro de las primeras 48 horas de una transfusión
- Fisiopatologicamente habría una pérdida de la capacidad de respuesta de la circulación esplácnica a la alimentación en bolo resultando en una isquemia intestinal relativa. También se postula una reacción de hipersensibilidad

Transfusión Hemoderivados

- Se ha asociado a NEC post transfusión al volumen y tolerancia de la alimentación que está recibiendo más que a la edad gestacional, número de transfusiones o preservantes del hemoderivado
- NEC post transfusión se observa a edades más tardías y tiende ha presentar una mortalidad mayor

Transfusión Hemoderivados

- Prevenir NEC post transfusión
 - Preferir lactancia materna
 - Ser juicioso con transfusiones y buscar momento adecuado
 - Evitar fortificar y/o aumentar leche al momento de la transfusión
 - En niños con mala tolerancia alimenticia disminuir aporte enteral

Nuevas Estrategias

- Líquido amniótico: es rica en factores bioactivos y su ingesta puede ser protectora, al suprimir la respuesta pro inflamatoria
- Heparina binding EGF: es un importante regulador de la homeostasis del epitelio intestinal y de la función de barrera. Su administración profiláctica podría prevenir NEC