

## Proteína C reactiva en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la enterocolitis necrosante neonatal

M. Pourcyrou, MD<sup>a,b</sup>, S.B. Korones, MD<sup>a,b</sup>, W. Yang, PhD<sup>d</sup>, T.F. Boulden, MD<sup>a,c</sup>, y H.S. Bada, MD<sup>a,b</sup>

**OBJETIVO:** En este estudio prospectivo de observación, determinamos si la proteína C reactiva (PCR) sérica se correlaciona con los estadios II y III de la enterocolitis necrosante (ECN). Supusimos que la medición seriada de la PCR, utilizada como ayuda de las radiografías abdominales, mejoraría la identificación de los recién nacidos con ECN.

**MÉTODOS:** El valor de la PCR sérica se midió en 3 ocasiones distanciadas en 12 h entre sí y, cuando fue anormal, una vez al día posteriormente. Cuando persistieron los signos clínicos y las radiografías abdominales fueron anormales, se realizaron radiografías de seguimiento.

**RESULTADOS:** De los 241 recién nacidos evaluados con signos gastrointestinales (GI), 11 presentaron ileo o neumatosis intestinal benigna con PCR persistentemente normal; las manifestaciones GI se resolvieron al cabo de 48 h, los antibióticos se retiraron antes de cumplirse este plazo, y la alimentación se reanudó temprano y sin complicaciones. Cincuenta y cinco recién nacidos tenían ECN en estadio II o III; todos ellos mostraron una PCR anormal, independientemente de los resultados del hemocultivo. La PCR de los recién nacidos con ECN en estadio II presentó tasas normales una media de 9 días después, excepto en los que manifestaron complicaciones, como constricciones o formación de abscesos.

**CONCLUSIONES:** En los recién nacidos con sospecha de ECN, los valores seriados normales de la PCR permitieron la retirada del tratamiento antibiótico y la temprana reanudación de la alimentación. La PCR es anormal en los estadios II y III de la ECN. En los recién nacidos con ECN, la PCR persistentemente elevada tras el inicio del adecuado tratamiento médico indica la presencia de complicaciones asociadas que pueden requerir una intervención quirúrgica.

La enterocolitis necrosante (ECN) es una alteración gastrointestinal (GI) habitual en los recién nacidos prematuros y se asocia con una morbilidad y una mortalidad

elevadas<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas iniciales de la ECN suelen ser inespecíficas e indistinguibles de la sepsis neonatal y de otros tipos de alteraciones GI<sup>2</sup>. Por lo general, y con la progresión, el diagnóstico puede establecerse por los hallazgos radiológicos abdominales, como la dilatación intestinal, la neumatosis intestinal, la presencia de gas alrededor de la vena porta o la hepática, el neumoperitoneo o la ascitis<sup>3,4</sup>. Sin embargo, algunos de estos hallazgos radiológicos no son específicos de la ECN y pueden observarse en otras entidades benignas. Por ejemplo, muchos recién nacidos prematuros con intolerancia a la alimentación presentan dilatación intestinal e ileo<sup>2</sup>. Además, los recién nacidos con signos GI y presencia radiológica de neumatosis intestinal pueden presentar otras alteraciones benignas, como neumatosis cólica neonatal<sup>5</sup>, "enterocolitis necrosante benigna"<sup>6</sup> o presunta alergia a la leche<sup>7,8</sup>. También hay una cierta variabilidad interobservador en la interpretación de las radiografías abdominales de los recién nacidos con sospecha de ECN, especialmente una lectura exagerada de las placas<sup>9</sup>. Por tanto, no todos los recién nacidos con dilatación intestinal, neumatosis intestinal, o ambas manifestaciones, deben ser tratados con nutrición parenteral prolongada con retirada de la alimentación enteral, así como con una tanda prolongada de tratamiento antibiótico. Es importante contar con pruebas objetivas que nos permitan apoyar el diagnóstico y tratar consecuentemente a estos recién nacidos.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. La concentración sérica de la PCR aumenta en presencia de la inflamación causada por una infección o una lesión tisular<sup>10</sup>. Se ha notificado una PCR elevada en determinadas enfermedades, como la sepsis, la meningitis, el síndrome de aspiración meconial y la inmunización, así como tras procedimientos quirúrgicos<sup>10-12</sup>. Por el variable período de latencia, el aumento del valor de la PCR puede no ser evidente hasta 12 o 24 h después de la aparición de signos clínicos<sup>11,12</sup>. Además, la PCR tiene una vida media breve; con un tratamiento adecuado, el valor de la PCR disminuirá con rapidez<sup>10</sup>. Para no omitir un valor elevado de la PCR se realizan frecuentes determinaciones durante el curso temprano de una enfermedad<sup>12</sup>. Con anterioridad se han notificado anomalías de la PCR en la ECN, aunque estos informes corresponden a cohortes de recién nacidos relativamente pequeñas<sup>12-14</sup>.

Supusimos que la medición seriada de la PCR, como refuerzo de las radiografías de abdomen, mejoraría la

Departments of <sup>a</sup>Pediatrics, <sup>b</sup>Obstetrics and Gynecology, and <sup>c</sup>Radiology. University of Tennessee, Memphis. <sup>d</sup>Department of Mathematical Sciences and Statistics, University of Memphis, Memphis, Tennessee.

identificación de los recién nacidos con ECN. Además, determinamos si los valores normales de PCR, en presencia de manifestaciones GI, indican la ausencia de ECN. Así, el tratamiento clínico de estos recién nacidos podría basarse en el conjunto de mediciones seriadas de la PCR y las radiografías abdominales, no en cualquiera de estos factores de forma aislada. En este estudio evaluamos la relación entre los valores seriados de la PCR y las radiografías abdominales durante las primeras 48 h, tras la presentación de signos abdominales en los recién nacidos con sospecha de padecer una ECN. También correlacionamos las respuestas de la PCR con el curso clínico y el tratamiento de los recién nacidos con ECN.

## MÉTODOS

El Comité de Ética de la University of Tennessee Health Science Center revisó y aprobó este estudio, que fue realizado en el Regional Medical Center, Rout Center for Women and Newborns. Se omitió el consentimiento informado porque las determinaciones de PCR se realizaban ya de forma habitual en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Además, la interpretación de los datos de laboratorio y el tratamiento de cada recién nacido estuvo a cargo del médico asistencial, y no fueron dictados por el estudio. Este estudio de observación monitorizó a los recién nacidos evaluados por su médico respecto a una posible presencia de ECN por sus manifestaciones sistémicas y GI. Las manifestaciones GI incluyeron 2 o más de las siguientes situaciones: aumento de las retenciones gástricas o del aspirado gástrico antes de la toma ( $> 20\%$  del volumen de la toma), aspirado gástrico o vómito bilioso o sanguinolento, distensión abdominal, dolor abdominal, ausencia o disminución de los sonidos intestinales, eritema de la pared abdominal y deposiciones microscópicamente sanguinolentas. Estos signos GI tempranos suelen observarse en los recién nacidos con ECN<sup>15</sup>.

A todos los pacientes se les realizó una radiografía abdominal y diversas mediciones de la PCR. Se consideró normal un valor de PCR  $\leq 1,0 \text{ mg/dl}$ <sup>12</sup>. El resto de las determinaciones de apoyo de laboratorio fueron un hemocultivo y un recuento y fórmula leucocitaria. La normalidad de los índices leucocitarios consistió en un recuento entre 5.000 y 25.000/ $\mu\text{l}$ , una razón de neutrófilos inmaduros-totales  $< 0,17$  y un recuento total de bandas  $< 1.500/\mu\text{l}$ , según los criterios de Manroe et al<sup>16</sup>. En determinados casos se tomaron cultivos de líquido cefalorraquídeo y de orina. Al finalizar el trabajo diagnóstico inicial se inició un tratamiento antibiótico (con ampicilina o vancomicina y gentamicina). El mantenimiento o cualquier tipo de cambio del tratamiento antibiótico dependió del médico que prestaba la asistencia, quien tuvo en cuenta el curso clínico del recién nacido, los hallazgos de laboratorio y los resultados del hemocultivo. Los recién nacidos recibieron las oportunas medidas de apoyo, como descompresión gástrica, dieta absoluta, expansión de volumen con líquidos o derivados sanguíneos, apoyo inotrópico o presor, ventilación mecánica, o una combinación de ellas.

Si la radiografía abdominal fue interpretada como anormal, se repitió cada 6 h durante las primeras 48 h y luego con menor frecuencia, a juicio del médico de asistencia. Se ha recomendado realizar frecuentes exploraciones radiológicas durante la fase temprana de la ECN<sup>4,17</sup>. El radiólogo pediátrico de guardia interpretó las radiografías abdominales. Tanto las manifestaciones clínicas como los hallazgos radiológicos fueron utilizados para establecer el estadio de la ECN según los criterios de clasificación de Bell modificados<sup>4</sup>. En los criterios de clasificación de Bell modificados<sup>4</sup>, los hallazgos radiológicos consisten en una leve dilatación intestinal con fíleo leve, que corresponde a "sospecha de ECN"; la neumatosis intestinal con dilatación intestinal o fíleo significativos, con o sin gas alrededor de la vena porta o ascitis, corresponden a ECN en estadio II, y los hallazgos adicionales de ascitis y perforación intestinal a ECN en estadio III.

La PCR se determinó en el momento del estudio diagnóstico y se repitió al cabo de 12 y 24 h. Si cualquiera de los valores de PCR era anormal, se repitió la determinación una vez al día hasta obtener un valor normal. Las concentraciones séricas de PCR

se midieron mediante inmunonefelometría con un instrumento automático (Automated Immunochemistry System, Inc., Fullerton, CA). Las determinaciones de PCR fueron realizadas tras un procedimiento sistemático de control de calidad del laboratorio para detectar la variabilidad intradeterminación.

Como las manifestaciones clínicas iniciales de la ECN no suelen ser específicas, todos los recién nacidos volvieron a ser valorados 48 h después del inicio de la enfermedad para determinar si el curso clínico era o no compatible con una ECN, y se ajustó consecuentemente el tratamiento. A las 48 h, el recién nacido mostró mejoría o deterioro clínico. Con este enfoque se pudo establecer un diagnóstico más definitivo de ECN y su estadio. Se diagnosticó una neumatosis intestinal benigna cuando el recién nacido cumplió los siguientes criterios: a) los signos clínicos y las alteraciones radiológicas abdominales se resolvieron en menos de 48 h; b) los índices leucocitarios fueron persistentemente normales; c) el hemocultivo fue negativo o, de ser positivo, lo fue a una bacteria contaminante; d) la alimentación se reanudó sin dificultad antes de 48 h, y e) los antibióticos fueron retirados antes de 48 h.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el test de la t para comparar medias (variables continuas), y el test exacto de Fisher o el de la  $\chi^2$  para determinar la significación estadística de los datos discontinuos de las tablas  $2 \times 2$ . Generamos tabulaciones cruzadas de ECN y los resultados de PCR de los pacientes con manifestaciones GI anormales y, posteriormente, del subgrupo de pacientes con hallazgos radiológicos abdominales congruentes con la ECN en estadios II y III. Generamos los valores de predicción de falsos positivos y falsos negativos de las tablas  $2 \times 2$ , determinados según el resultado de la evaluación clínica final 48 h después de la aparición de las manifestaciones GI. Utilizamos el test exacto de Fisher para calcular la significación de que la PCR predice la ECN en todos los pacientes y en los subgrupos de pacientes. Estimamos el intervalo de confianza (IC) del 95% de la exactitud de la predicción al emplear sólo las radiografías abdominales utilizando 1.000 *bootstraps*<sup>18</sup>. También comparamos las tasas de clasificación errónea respecto al resultado de la evaluación clínica final mediante un test exacto<sup>19</sup>. El diagnóstico o resultado final fue ECN (estadios II y III) frente a ECN no definida o fíleo y neumatosis benigna ("ECN en estadio I").

## RESULTADOS

Durante un período de estudio de 8 meses del año 1998, 241 de los 1.126 niños ingresados en la UCIN necesitaron de un estudio diagnóstico para descartar una ECN. La manifestación GI más frecuente fue la distensión abdominal (84%). La presencia macroscópica de sangre en las deposiciones se observó en el 55% de los casos, y el aumento de las retenciones gástricas en el 44%. A todos los niños evaluados por manifestaciones abdominales se les realizaron radiografías abdominales y determinaciones seriadas de la PCR según los protocolos de la UCIN, descritos en el apartado de Métodos. El 50% de los niños eran varones, y el 85% era de raza negra. La edad gestacional osciló entre 25 y 34 semanas y el peso al nacimiento entre 609 y 1.560 g. La edad posnatal a la aparición de los signos abdominales osciló entre 1 y 112 días; el 30% de los niños tenía menos de 2 semanas de vida.

De estos 241 niños, 175 (73%) tenían distensión abdominal sin hallazgos radiológicos abdominales relevantes ni progresión en la siguiente radiografía, realizada 12 h después; 95 de los 175 niños tenían valores anormales de PCR (fig. 1). De estos 95 niños, 60 tuvieron sepsis, 2 meningitis, 1 infección de las vías urinarias, 10 neumonía y 6 síndrome de aspiración meconial.

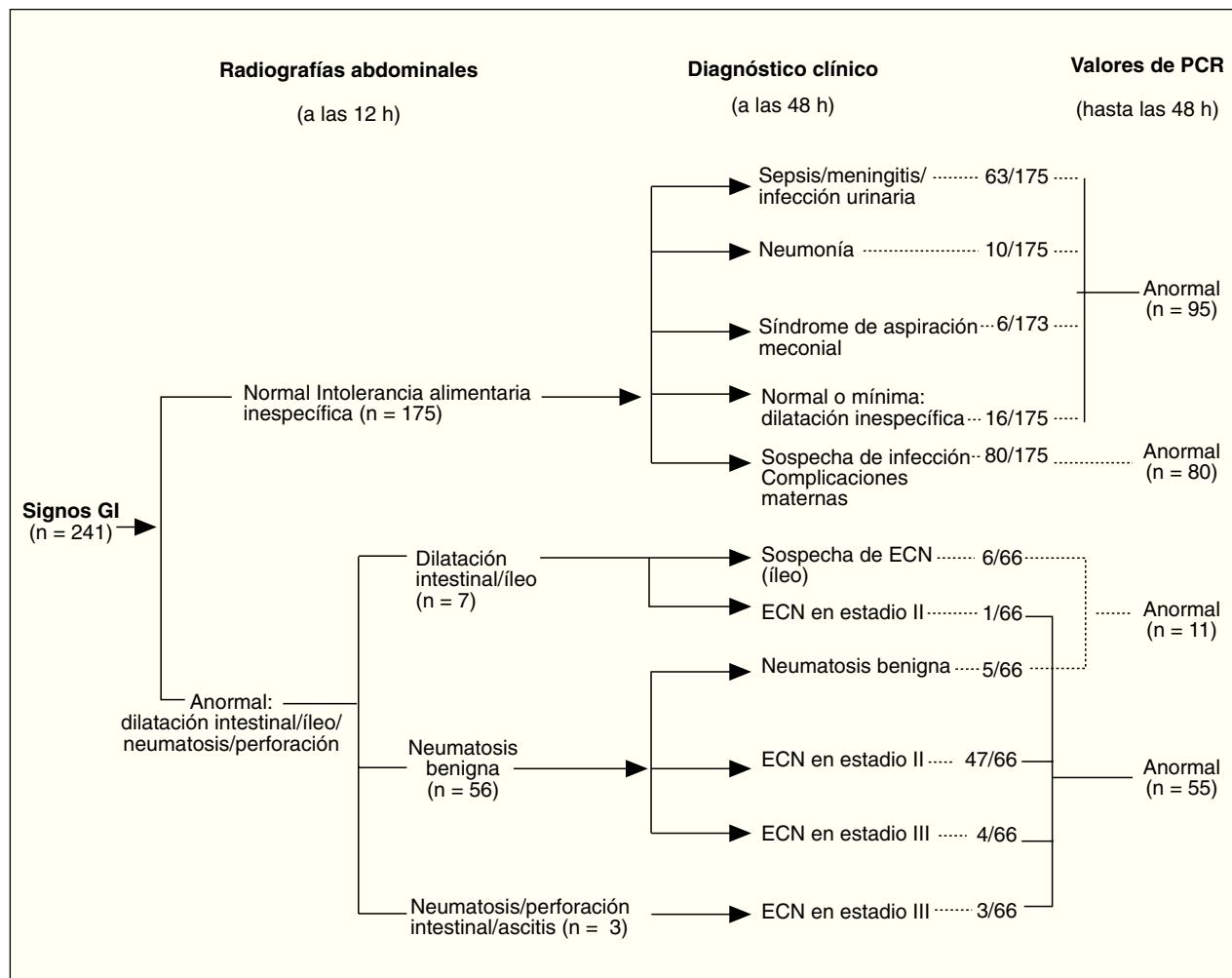


Fig. 1. Evaluación de los recién nacidos con signos gastrointestinales (GI) según sus signos radiológicos abdominales, diagnóstico clínico final y valores de PCR. PCR: proteína C reactiva; ECN: enterocolitis necrosante.

Los 16 niños restantes mostraron sospecha de infección por nacer con una complicación materna asociada sugiente de infección, como fiebre, corioamnionitis, infección de las vías urinarias o rotura prematura y prolongada de las membranas amnióticas. Aunque los cultivos fueron negativos, los 16 recién nacidos recibieron tratamiento antibiótico durante 7-14 días, indicado por su médico. De los 175 niños, 80 tuvieron hemocultivos negativos, se les diagnosticó una intolerancia inespecífica a la alimentación, y su tratamiento antibiótico fue interrumpido a las 24 o 48 h. Estos 80 recién nacidos tuvieron una PCR persistentemente normal.

Las radiografías abdominales de los 66 niños restantes (27%), de un total de 241, fueron interpretadas como anormales. Los hallazgos fueron: dilatación intestinal (n = 7), neumatosis intestinal (n = 56), perforación intestinal, ascitis o ambas (n = 3). La edad posnatal de estos 66 recién nacidos osciló entre 8 y 34 días. A las 48 h del trabajo diagnóstico inicial se volvió a evaluar a los recién nacidos y se estableció el diagnóstico final (fig. 1). Los hallazgos radiológicos de 6 de los 7 recién nacidos con dilatación intestinal se resolvieron a las 48 h, y to-

TABLA 1. Organismos aislados en los hemocultivos de recién nacidos con radiografía abdominal anormal<sup>a</sup> (sospecha de ECN, ECN II y ECN III)

	Enterocolitis necrosante		
	Sospecha	Estadio II	Estadio III
Número de recién nacidos	6	48	7
Número de hemocultivos positivos <sup>b</sup>	5	29	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	9	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1	
Estreptococo grupo D		3	1
<i>Staphylococcus aureus</i>		2	
<i>Escherichia coli</i>		7	
<i>Klebsiella</i> sp.		3	
<i>Enterobacter cloacae</i> o <i>E. aerogenes</i>	1		3
<i>Klebsiella</i> sp. y estreptococo grupo D		1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> y estreptococo grupo D		2	

ECN: enterocolitis necrosante.

<sup>a</sup>No se incluyen 5 recién nacidos con neumatosis intestinal benigna y hemocultivo negativo.

<sup>b</sup>Sin diferencias significativas en la frecuencia de hemocultivo positivo entre la sospecha de ECN, o ECN en estadios II y III.

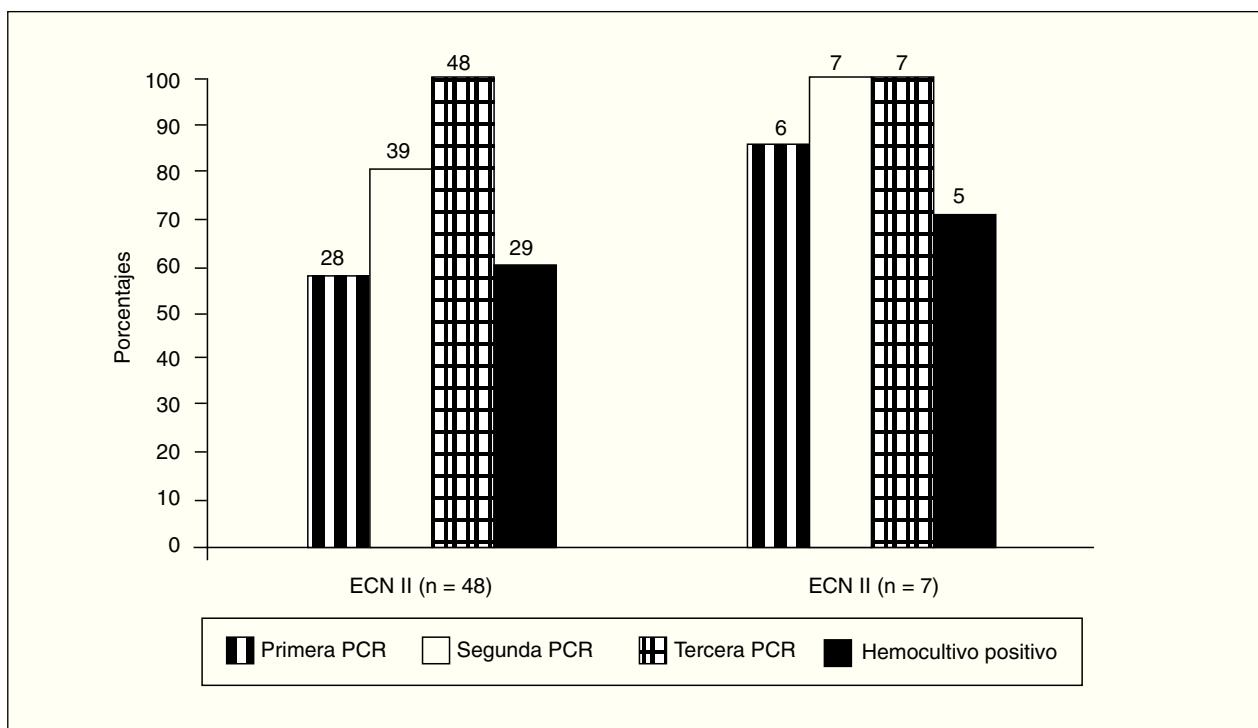


Fig. 2. Porcentaje de valores anormales de PCR en la primera, segunda y tercera determinación, y porcentaje de hemocultivos positivos en los niños con enterocolitis necrosante (ECN) en estadios II y III. No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de hemocultivos positivos de la ECN en estadios II y III.

dos ellos tenían una PCR y unos índices leucocitarios persistentemente normales. Cinco de estos 6 niños tuvieron hemocultivos positivos a comensales (*Staphylococcus epidermidis* en 4 recién nacidos y *Streptococcus viridans* en 1) considerados contaminados; la administración antibiótica duró menos de 48 h (tabla 1). En estos niños se retiró la alimentación durante 48 h, y fue tolerada al reanudarla. El recién nacido restante con dilatación intestinal mostró una progresión de los hallazgos radiológicos a una neumatosis intestinal persistente (ECN en estadio II).

En 5 de los 56 niños con neumatosis intestinal se constató una resolución de los hallazgos radiológicos a las 48 h. Tenían unos valores de PCR y unos índices leucocitarios persistentemente normales. Durante su hospitalización no volvieron a presentar complicaciones abdominales, pese al breve tratamiento antibiótico y la temprana reanudación de la alimentación. Cuarenta y ocho de los 56 niños tenían neumatosis intestinal persistente y, a las 48 h, un diagnóstico definitivo de ECN en estadio II. De estos 48 recién nacidos, 29 (60%) tenían un hemocultivo positivo; el organismo más habitual fue *Staphylococcus epidermidis* (n = 9), seguido de *Escherichia coli* (n = 7) (tabla 1). Veintiocho de los 48 (58%) niños con ECN en estadio II mostraron una PCR anormal en la primera determinación. En la siguiente determinación, 12 h después, 39 de 48 (81%) niños tenían una PCR anormal, y a las 24 h, el 100% (fig. 2). La sensibilidad de la PCR en la ECN en estadio II aumentó con la determinación seriada, tanto si el hemocultivo fue positivo como negativo. El valor

máximo de la PCR ( $9,1 \pm 5,1$  mg/dl) se alcanzó a los  $1,7 \pm 1,5$  días del inicio de la enfermedad, independientemente de los resultados del hemocultivo. Por término medio, los valores anormales de PCR en los niños con ECN en estadio II volvieron a las tasas de normalidad a los 9 días de la aparición de la enfermedad, excepto en 7 recién nacidos, de los que 4 necesitaron cirugía exploradora por la formación de constricciones y 3 por abscesos intraabdominales y peritonitis. Los 4 recién nacidos restantes de los 56 con neumatosis intestinal presentaron una perforación intestinal a las 48 h del inicio de la enfermedad (ECN en estadio III). Todos los niños con ECN en estadio III (n = 7) tuvieron una PCR inicial anormal, menos uno, en el que la PCR fue anormal a la siguiente determinación. El valor máximo de PCR fue de  $7,3 \pm 6,4$  mg/dl, obtenido a  $0,9 \pm 0,4$  días del inicio de las manifestaciones GI. No se realizó un seguimiento de la PCR en los 7 niños trasladados al Children's Hospital para efectuarles una intervención quirúrgica; 4 sobrevivieron y 3 fallecieron. Cinco de los 7 niños (71%) con ECN en estadio III tenían un hemocultivo positivo, y el organismo más habitual fue *Enterobacter aerogenes* (tabla 1). La incidencia de hemocultivo positivo no difirió entre los casos de ECN en estadios II y III ( $\chi^2 = 1,05$ ;  $p = 0,31$ ). La media de los valores máximos de PCR no difirió entre los casos de ECN en estadios II y III. Sin embargo, el intervalo hasta alcanzar el valor máximo de PCR de los casos de ECN en estadio III fue menor que el de los casos en estadio II ( $0,9 \pm 0,4$  frente a  $1,7 \pm 1,5$  días) ( $t = 3,0$ ;  $p < 0,005$ ).

También comparamos los hallazgos radiológicos abdominales junto a la PCR en el diagnóstico de la ECN en estadios II y III. Los 95 niños con PCR anormal y diagnóstico establecido (sepsis, meningitis, infección urinaria, neumonía, síndrome de aspiración meconial o sospecha de infección) no fueron incluidos en el análisis porque estas alteraciones se asocian con un aumento de la PCR<sup>12,20</sup>. Del mismo modo, fueron excluidos los 80 recién nacidos con diagnóstico de intolerancia alimentaria inespecífica, que tenían una radiografía abdominal y unos valores de PCR normales. Al utilizar sólo los hallazgos radiológicos abdominales en las primeras 48 h conseguimos una tasa de verdaderos positivos del 92% (55/60) para el diagnóstico de ECN en estadios II y III y una tasa de falsos positivos del 8% (5/60) (IC del 95%, 1,5-15,2). Sin embargo, al considerar conjuntamente los valores seriados de PCR y las radiografías abdominales, la especificidad aumentó del 55% (6/11) al 100%, sin pacientes con errores de clasificación, lo que resulta significativamente mejor que la tasa de error de clasificación del 8% cuando no se utilizó la PCR ( $p = 0,004$ ). En el subgrupo de 60 recién nacidos con hallazgos radiológicos compatibles con ECN en estadios II o III, en 5 se descartó la presencia de ECN en estadio II (falso positivo), pero se estableció correctamente la ausencia de ECN al añadir la PCR ( $p < 0,001$  según el test exacto de Fisher).

## DISCUSIÓN

Nuestra experiencia con un gran número de recién nacidos demuestra la utilidad de la PCR para distinguir la ECN en estadio II de la forma benigna de neumatosis intestinal, la sospecha de ECN o alteraciones GI falsamente sugerentes. Pocos investigadores han evaluado el empleo de la PCR en los recién nacidos con ECN<sup>12-14,21</sup>. Philip et al<sup>21</sup> informaron de un aumento de la PCR en la evaluación inicial en 12 de 15 niños (80%) con ECN clásica, aunque no indicaron el intervalo temporal exacto entre la determinación de la PCR y el inicio de los signos clínicos. Isaacs et al<sup>14</sup> informaron que 10 de 12 niños (83%) con diagnóstico definido de ECN tuvieron una PCR anormal al aparecer los signos; a las 48 h, 11 de los 12 niños tenían valores anormales. También nosotros publicamos con anterioridad unos valores anormales de PCR antes de transcurridas 24 h de la presencia de signos GI en recién nacidos con ECN en estadios II y III<sup>12</sup>. Sin embargo, algunos recién nacidos con signos GI y radiografía anormal sugerente de ECN en estadio II presentan unos valores de PCR persistentemente normales. En estos casos consideramos el diagnóstico de intolerancia alimentaria inespecífica, ileo o neumatosis intestinal benigna, y los valores normales de PCR son compatibles con un curso leve o un diagnóstico erróneo (sobreinterpretación de la placa).

La sospecha de ECN o "ECN en estadio I" prácticamente no existe y suele estar causada por intolerancia alimentaria, ileo u otra enfermedad GI inespecífica<sup>5-8</sup>. Los hallazgos físicos suelen ser transitorios: por lo general, se puede reanudar la alimentación con relativa seguridad. En este estudio, los recién nacidos con sospecha de ECN ("ECN en estadio I") siguieron un curso benigno, sin complicaciones.

Cinco de los 6 recién nacidos con hallazgos radiológicos de dilatación intestinal/ileo con valores normales de

PCR tuvieron, además, un hemocultivo positivo. Al revisar su historia clínica, los hemocultivos estuvieron aparentemente contaminados, dados los siguientes hallazgos: *a*) los organismos eran comensales de contaminación; *b*) tenían unos índices leucocitarios normales, y *c*) mejoraron clínicamente pese a la retirada temprana del tratamiento antibiótico, es decir, una tanda de tratamiento de menos de 2 días. No queremos decir que todos los hemocultivos con *S. viridans* o *S. epidermidis* deban ser considerados contaminados. Once recién nacidos con ECN en estadios II y III también tuvieron un hemocultivo positivo con estos comensales contaminantes. Como indicamos con anterioridad, la determinación seriada de la PCR sería una útil ayuda para distinguir la contaminación del patógeno<sup>12,22,23</sup>.

Los niños diagnosticados de ECN, con o sin hemocultivo positivo simultáneo, suelen recibir tratamiento antibiótico durante 10-14 días, y se procede a la retirada de la alimentación enteral durante este período<sup>4,14</sup>. Algunos clínicos consideran, erróneamente, que el hallazgo radiológico de neumatosis intestinal es un signo de confirmación de la ECN en estadio II. Sin embargo, la neumatosis intestinal puede ser confundida con gas intestinal mezclado con deposiciones o sangre<sup>4</sup>. Puede ser indistinguible de la "neumatosis colónica neonatal", una alteración GI benigna<sup>5</sup>. Además, la variabilidad interobservador en la interpretación de las radiografías abdominales presenta una mayor tendencia a la sobreinterpretación de las placas<sup>5,24</sup>. Un pequeño número de nuestros pacientes inicialmente diagnosticados de ECN en estadio II a causa de una neumatosis intestinal no mostró ningún aumento de sus valores de PCR. Los hallazgos clínicos y radiológicos se resolvieron antes de transcurridas 48 h, y la nueva evaluación, basada en el curso clínico, fue congruente con una neumatosis benigna. Además, la ausencia de respuesta de PCR en estos pacientes fue compatible con su curso clínico benigno.

Todos los recién nacidos con ECN confirmada y valores anormales de PCR tuvieron, además, hallazgos clínicos y radiológicos anormales durante un período prolongado. La PCR anormal se observó por primera vez al inicio del trabajo diagnóstico de la ECN en estadio III, así como en los recién nacidos que requirieron finalmente cirugía a causa de una perforación intestinal. En la ECN en estadio II, la PCR aumentó durante las primeras 24 h tras las manifestaciones GI. Este aumento de la PCR corresponde, probablemente, a la respuesta a la inflamación tisular, la necrosis, o ambas afecciones<sup>10,12,20,25</sup>. Los valores medios de la PCR en la ECN en estadios II y III fueron similares, se asociaron o no con un hemocultivo positivo. En estos recién nacidos se mantuvo el tratamiento antibiótico durante 10-14 días, independientemente del resultado del hemocultivo.

Nuestros resultados indican la importancia de la determinación seriada de la PCR. Si sólo hubiéramos determinado una vez la PCR en el período temprano, habríamos omitido el aumento anormal en el 42% de los recién nacidos con ECN en estadio II. Además, el intervalo de 12 h entre las determinaciones de PCR durante las primeras 24 h del trabajo diagnóstico permite una monitorización más estrecha de los pacientes. Nuestra experiencia indica también que, una vez demostrado un valor anormal de PCR, las determinaciones diarias de PCR son útiles para evaluar el curso clínico. La persis-

tencia de valores elevados de PCR indica la presencia de una enfermedad establecida, complicaciones que pueden necesitar de intervención quirúrgica, o ambas situaciones. Nuestra experiencia coincide con los informes de otros investigadores<sup>13,14,26</sup>. La normalización de los valores de PCR se asocia con la posterior mejoría del estado clínico y la capacidad de reanudar la alimentación oral.

No obstante, nuestros datos deben ser interpretados con precaución porque la PCR puede estar también elevada en las alteraciones ajenas a la ECN, como la sepsis o la meningitis, que pueden presentarse con manifestaciones GI. Según nuestra experiencia, recomendamos la inclusión de las determinaciones seriadas de PCR junto a las radiografías abdominales en la evaluación diagnóstica de la ECN. Una vez establecido el diagnóstico de ECN, la determinación diaria de la PCR es útil para reconocer una enfermedad en remisión o un proceso que empeora y puede requerir cirugía. Por otra parte, la falta de una respuesta anormal de la PCR favorece la retirada del tratamiento antibiótico y la reanudación temprana de la alimentación oral.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda editorial de Marion Haynes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll B. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994;21:205-18.
2. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1984;310:1093-103.
3. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7.
4. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
5. Leonidas JC, Hall RT. Neonatal pneumatoses coli: a mild form of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976; 89:456-9.
6. Richmond JA, Mikity V. Benign form of necrotizing enterocolitis. *AJR Radium Ther Nucl Med*. 1975;123:301-6.
7. Aziz EM. Neonatal pneumatoses intestinalis associated with milk intolerance. *Am J Dis Child*. 1983;125:560-3.
8. Powell GK. Enterocolitis in low birth weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr*. 1976;88:840-4.
9. Mata AG, Rosengart M. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1980;66:68-71.
10. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981; 1:653-6.
11. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent compromised children. *J Pediatr*. 1988;113:641-6.
12. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*. 1993;92: 431-5.
13. Philip AGS, Sann L, Bienvenu F. Acute phase proteins in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75: 1032-3.
14. Isaacs D, North J, Lindsell D, Wilkinson AR. Serum acute phase reactants in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:923-7.
15. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 1991;214:300-7.
16. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease, I: reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95:89-98.
17. Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994;21:347-63.
18. Efron B, Tibshirani R. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman and Hall/CRC, 1998.
19. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric Statistical Inference. New York: John Wiley and Son, 1973.
20. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, et al. Acute phase reactants in neonatal bacterial infection. *J Perinatol*. 1991; 11:319-25.
21. Schober PH, Nassiri J. Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*. 1994; 396:49-52.
22. Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M. Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in newborn infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:1026-31.
23. McCartney AC, McGovern T, Cobb S, Gemmell CG. The measurement of C-reactive protein and immune complexes in endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. *J Infect*. 1987;15:213-9.
24. Rehan VK, Seshia MM, Johnston B, Reed M, Wilmot D, Cook V. Observer variability in interpretation of abdominal radiographs of infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr*. 1999;38:637-43.
25. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1994;124:105-11.
26. Costin BS, Singleton EB. Bowel stenosis as a late complication of acute necrotizing enterocolitis. *Radiology*. 1978; 128:435-43.