

Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido

JUANA M. GUZMÁN CABAÑAS Y M. DOLORES RUIZ GONZÁLEZ
Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España
juanaguzmancabanas@gmail.com; mariolaruiz11@gmail.com

Puntos clave

- La prematuridad es el factor de riesgo más importante para desarrollar enterocolitis necrotizante (ECN). Siendo el riesgo mayor cuanto menor es la edad gestacional.
- Los recién nacidos (RN) prematuros alimentados con leche materna o materna donada, ambas fortificadas con derivados de la leche humana, tienen menor incidencia de ECN y de ECN que precise cirugía.
- Las especies probióticas no patógenas (*Lactobacilli*, bifidobacteria) añadidas a la fórmula de prematuros disminuyen la incidencia de ECN y de sepsis nosocomial, y la mortalidad por todas las causas en RN de muy bajo peso (RNMBP).
- El uso de anti-H2 aumenta el riesgo de enterocolitis, al disminuir la acidez gástrica, mecanismo no inmunitario de defensa contra la infección.
- La alimentación trófica precoz no aumenta el riesgo de ECN y el retraso en el inicio de la alimentación no disminuye la incidencia de ECN.

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia gastrointestinal más frecuente en recién nacidos (RN) prematuros¹. Su incidencia se correlaciona fuertemente con el grado de prematuridad, estimándose en torno a 1-3 por 1.000 RN vivos y 1 a 7,7% de RN ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales². La mortalidad asociada a ECN oscila entre un 20 y un 30%, siendo mayor en los casos que requieren cirugía³ y en los de menor edad gestacional. Aunque su fisiopatología permanece incompleta, se acepta un mecanismo multifactorial en un huésped predispuesto. Siendo los 3 componentes clave la prematuridad, la isquemia intestinal y los trastornos de la integridad de la mucosa intestinal secundarios a alimentación hiperosmolar, disturbio del balance microbiológico óptimo e infección gastrointestinal invasiva local⁴.

Es infrecuente en el RN a término, en el que suele asociar factores de riesgo como asfixia perinatal, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), policitemia, exanguinotransfusión, canalización umbilical o cardiopatía congénita⁵.

Estrategias preventivas

Leche materna

La leche materna contiene agentes protectores como IgA, factor de crecimiento epidérmico, PAF acetilhidrolasa (enzima que inactiva el PAF, mediador importante en la cascada de la enfermedad), elementos prebióticos y citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) 10, que se combinan para proteger la mucosa gastrointestinal⁶. Está ampliamente demostrado que los RN alimentados con leche materna exclusiva tienen 6 a 10 veces menos riesgo de ECN que los alimentados con leche de fórmula y si la dieta es mixta, 3,5 veces menos⁷. La incidencia de ECN es también menor en RN alimentados con leche de madre donada⁸⁻¹⁰.

Los pretérmino alimentados con leche materna fortificada con derivados de leche humana tienen menor incidencia de ECN grave que requiere cirugía con NNT de 10 y 8, respectivamente¹¹.

Dado que los RN prematuros que desarrollan ECN han recibido alguna toma enteral, se postula que la diferencia en la incidencia de ECN interunidades pueda explicarse por las distintas pautas de alimentación seguidas en ellas.

Alimentación trófica

Definida como la administración de pequeños volúmenes de leche, de hasta 24 ml/kg/día iniciados precozmente tras el nacimiento (< 96 h de edad posnatal) y continuando hasta la primera semana de vida sin incrementos sucesivos de volumen, podría promover la maduración intestinal, mejorar la tolerancia y disminuir el tiempo para lograr la alimentación enteral completa. Nueve ensayos controlados con 754 RN de muy bajo peso (RNMBP), aleatorizados a recibir nutrición trófica frente a un período comparable de ayuno, no proporcionaron pruebas de un efecto de la nutrición trófica sobre la tolerancia, el crecimiento ni el desarrollo. Tampoco hay pruebas de que tenga efectos adversos, en particular, sobre un aumento de la incidencia de ECN¹².

Retraso en la introducción de la alimentación y ritmo de aumento

La incidencia de ECN parece mayor cuando la alimentación enteral se realiza precozmente y los volúmenes se aumentan rápidamente. Sin embargo, 5 estudios controlados y aleatorizados, en los que participaron 600 niños asignados a recibir alimentación precoz (primeros 4 días de vida) o tardía (5 y 7 días), no mostraron evidencias de que el retraso en la introducción de la alimentación enteral progresiva en los RNMBP reduzca el riesgo de ECN¹³.

Los estudios observacionales sugieren que las pautas de alimentación conservadoras, con incremento lento de los volúmenes de alimentación enteral, reducen el riesgo de ECN. Pero esto podría retrasar el establecimiento de la alimentación enteral completa y asociarse a morbilidades metabólicas e infecciosas secundarias a la exposición prolongada a nutrición parenteral. Cuatro ensayos controlados con un total de 496 niños aleatorizados a incrementos diarios de 15-20 ml/kg frente a incrementos de 30-35 ml/kg no detectaron efectos estadísticamente significativos en el riesgo de ECN, ni en la mortalidad por todas las causas¹⁴.

Inmunoprotección

Uno de los potenciales mecanismos protectores de la leche materna es la presencia en ella de factores inmunoprotectores. La suplementación enteral con estas sustancias podría reducir el riesgo de ECN.

Inmunoglobulinas

Los 3 ensayos controlados y aleatorizados en los que se administra IgG por vía oral o una combinación de IgG e IgA no han demostrado una reducción significativa en la incidencia de ECN, por lo tanto, hoy día no se recomienda su uso para prevenir la ECN. Sin embargo, ningún ensayo utilizó IgA por vía oral sola profiláctica, que parece una intervención biológica más apropiada. Son necesarios más estudios en esta línea¹⁵.

Lactoferrina

Es una glucoproteína presente en la leche materna, fundamentalmente en el calostro, con un amplio espectro de actividad antimicrobiana frente a gérmenes grampositivos, negativos y hongos, así como con propiedades probióticas. Los RNMBP tienen niveles bajos de lactoferrina y esta deficiencia se exacerba con el retraso de la alimentación enteral. Investigando si la suplementación con lactoferrina bovina por vía oral sola, o en combinación con probióticos, reduce el riesgo de ECN y de sepsis nosocomial en RNMBP, se evidenció que disminuye la incidencia de sepsis nosocomial. La disminución de la incidencia de ECN solo se demostró en el grupo al que se administró lactoferrina junto con probióticos¹⁶.

Probióticos

Son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren efectos beneficiosos para la salud del huésped. Esto podría deberse a su acción sobre el epitelio, aumentando la secreción IgA y mejorando la protección de la barrera mucosa, incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias, disminuyendo la permeabilidad de la pared in-

testinal y excluyendo de forma competitiva a los agentes patógenos del tracto gastrointestinal. Algunos probióticos producen ácido láctico, que inhibe la proliferación de especies bacterianas patógenas y favorece el desarrollo de las especies comensales⁷. Varios estudios controlados y aleatorizados y un metaanálisis de todos los estudios disponibles muestran de forma contundente que la administración de especies probióticas no patógenas, tales como *Lactobacilli* y bifidobacteria, o ambas en combinación, disminuyen la incidencia de ECN y de sepsis nosocomial, y la mortalidad por todas las causas en RNMBP. Estos hallazgos aportan una calidad de evidencia de moderada a alta y apoyan un cambio en la práctica clínica actual, aunque se necesitan más estudios para determinar la dosis, la formulación más efectiva y el efecto en la población de prematuros con extremadamente bajo peso al nacer^{17,18}.

Prebióticos

Sustancias presentes de forma natural en la leche materna, resistentes a la digestión ácida gástrica, que soportan el crecimiento de probióticos (*Lactobacilli* y bifidobacterias) en el intestino. Los oligosacáridos se consideran el prototipo de los prebióticos. La alimentación de los RNMBP con leche de fórmula suplementada con prebióticos estimula el crecimiento de una microflora intestinal similar a la encontrada en los alimentados con leche materna, por lo tanto, podrían ser una estrategia adecuada de prevención de la ECN, pero hasta la fecha no se han llevado a cabo grandes estudios controlados y aleatorizados que valoren su efecto en la incidencia ECN. En una revisión sistemática¹⁹, cuyo objetivo era valorar la eficacia y la seguridad de la suplementación de leche de fórmula con oligosacáridos en la reducción de la incidencia de ECN y sepsis, se llega a la conclusión de que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para soportar la suplementación rutinaria de la leche de fórmula con prebióticos.

Simbióticos

Este término se utiliza cuando un producto contiene tanto probióticos como prebióticos. Estudiados²⁰ 90 RN aleatorizados a recibir suplemento de simbiótico frente a placebo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La relación entre la administración de simbióticos y los resultados en salud en los RNMBP permanece actualmente poco clara.

Inmunonutrición

Los RNMBP que desarrollan ECN tienen niveles más bajos en plasma de aminoácidos como arginina y glutamina.

Glutamina

Aminoácido condicionalmente esencial, muy abundante en la leche materna, en menor proporción en la leche artificial y ausente en las soluciones nutricionales parenterales estándar. En adultos críticamente enfermos se han encontrado mejores resultados con la suplementación, tanto parenteral, como enteral con glutamina. Esto ha sugerido que la suplementación de la dieta de los RNMBP con glutamina podría reportarle beneficios similares. A pesar de esta plausibilidad biológica una revisión Cochrane y metaanálisis de estudios controlados, aleatorizados, de buena calidad, no encontraron ninguna evidencia de que la suplementación rutinaria

con glutamina disminuyera la incidencia de ECN²¹. Pero un reciente estudio aleatorizado informa una reducción significativa en la incidencia de ECN²².

Arginina

Aminoácido precursor de proteínas y de óxido nítrico sintetasa. Su disponibilidad es importante para la formación de óxido nítrico, cuya reducción se propone como uno de los posibles mecanismos celulares para la ECN. La arginina actuaría como sustrato para producir óxido nítrico en los tejidos y podría prevenir la ECN. Las concentraciones de arginina plasmática son mayores en los RNMBP alimentados con leche materna. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos de arginina son menores en los RNMBP con ECN. En el único estudio controlado, aleatorizado, en el que se investiga el efecto de esta, se comprobó que su administración profiláctica puede ser eficaz; sin embargo, los datos actuales no alcanzan para apoyar una recomendación para la práctica. Se necesita un estudio controlado aleatorio multicéntrico centrado especialmente en la incidencia de ECN estadios 2 o 3²³.

Gangliósidos

Se encuentran en la leche materna y en la membrana del enterocito. Se ha investigado el factor protector de estos en un modelo de experimentación con intestino de RN sometido a lipopolisacáridos (*Escherichia coli*) e hipoxia, en ausencia o presencia de preexposición a gangliósidos. Se comprobó que la preexposición a gangliósidos reducía la necrosis intestinal y la producción de endotelina-1 en respuesta a lipopolisacáridos²⁴.

Antibióticos

En la patofisiología de la ECN se incluye el sobrecrecimiento bacteriano. El uso de antibióticos por vía oral podría prevenir el inicio de la enfermedad al reducir la colonización bacteriana y la producción de endotoxinas y mediadores inflamatorios. La administración oral de vancomicina y gentamicina²⁵ ha demostrado disminuir la incidencia de esta enfermedad. Su uso prolongado puede favorecer la aparición de cepas resistentes, por lo que esta práctica no es universalmente aceptada. Por otra parte, el uso empírico y prolongado de antibióticos por vía intravenosa podría incrementar la incidencia de ECN.

Uso de anti-H2

La acidez gástrica es un importante mecanismo no inmunitario de defensa frente a la infección. Un multicéntrico en el que se evaluaron 274 RNMBP, de los cuales 91 recibían tratamiento con ranitidina y 183 no, demostró un riesgo 6,6 veces mayor a desarrollar ECN en el grupo tratado con ranitidina. Dada la falta de evidencia de que el reflujo gastroesofágico sea causa de apnea en RNMBP, se recomienda restringir el uso de anti-H2 en esta población²⁶.

Corticoides prenatales

La administración exógena de esteroides antenatales para prevenir el desarrollo de síndrome de membrana hialina en RNMBP, también muestra efectos sobre la maduración enzimática y las microvellosidades intestinales, sugiriendo un factor protector frente a ECN.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Neu J, Walker AW. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255-64.
2. Fernández Jiménez J, De Las Cuevas Terán I. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr*. 2006;46:172-8.
3. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44:1072-5.
4. Young L, Morgan J, McGuire W. Preventing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: current evidence. *Pediatrics Child Health*. 2010;21:258-64.
5. Srinivasan P, Brandler M, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2008;35:251-72.
6. Thompson AM, Bizarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns, pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68:1227-38.
7. ●● Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990;336:1519-23.
8. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:169-75.
9. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003;88:11-4.
10. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;4:CD002971.
11. ●● Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156:562-7.
12. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Sys Rev*. 2009;3:CD000504.
13. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2011;3:CD001970.
14. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants [review]. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2011;3:CD001241.
15. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Sys Rev*. 2004;1:CD001816.
16. ●● Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates. *JAMA*. 2009;303:1421-28.
17. ●● Alfaleh K, Anabron J, Bassler D, Al-Kharf T. Probiotics prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev*. 2011;3:CD005496.
18. ●● Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*. 2012;47:241-8.
19. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2009; 28: 337-42.
20. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills D, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:216-25.
21. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD001457.
22. Sevastiadou S, Malamitsi-Puchner A, Costalos C, Skouroliakou M, Briana DD, Antsaklis A, et al. The impact of oral glutamine supplementation on the intestinal permeability and incidence of necrotizing enterocolitis/septicemia in premature neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1294-300.
23. Shah P, Shah V. Administración de suplementos de arginina para la prevención de enterocolitis necrotizante en los prematuros. *Cochrane Plus* 2008 N.º 2, CD004339. Amin HJ. *J Pediatrics* 2002;140:425-31.
24. Schnabl KL, Larsen B, Van Aerde JE, Lees G, Evans M, Belosevic M, et al. Gangliosides protect bowel in an infant model of necrotizing enterocolitis by suppressing inflammatory signals. *JPGN*. 2009;49:382-92.
25. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD000405.
26. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129:e40-5.