



**Universidad**  
Zaragoza



---

# COMPLICACIONES EN EL PREMATURO. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD.

---

PREMATURE BIRTH COMPLICATIONS. NECROTIZING  
ENTEROCOLITIS. RETINOPATHY OF PREMATURITY

REVISIÓN DE UN CASO



AUTOR: CLARA LALIENA OLIVA  
DIRECTOR: MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA

TRABAJO FIN DE GRADO: CURSO ACADÉMICO 2015/2016

## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT.....	3
COMPLICACIONES EN EL PREMATURO .....	4
INTRODUCCIÓN .....	4
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE .....	9
INTRODUCCIÓN .....	9
FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA .....	10
CLÍNICA .....	13
DIAGNÓSTICO .....	15
TRATAMIENTO.....	17
TÉCNICAS Y TRATAMIENTOS EMERGENTES.....	19
PRONÓSTICO .....	24
RETINOPATÍA DEL PREMATURO .....	25
INTRODUCCIÓN .....	25
CLASIFICACIÓN .....	26
INCIDENCIA Y CRIBADO .....	28
TRATAMIENTO.....	32
CASO CLÍNICO .....	34
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	42

## RESUMEN

---

Se define al recién nacido prematuro como aquel que nace antes de la semana 37 de gestación. El objetivo de este trabajo es repasar las principales complicaciones ligadas a la condición de prematuridad, y estudiar, a través de un caso clínico, dos de las mismas. En concreto, se trabajará sobre una complicación precoz a los quince días de vida, la enterocolitis necrotizante, y una a largo plazo, la retinopatía del prematuro.

La enterocolitis es una de las complicaciones más graves y con mayor mortalidad asociadas a la prematuridad, consistente en la necrosis de uno o varios segmentos intestinales. A pesar de los avances clínicos en el campo de la Neonatología, su mecanismo fisiopatológico exacto es todavía desconocido, su tratamiento resulta controvertido y los avances en prevención tardan en llegar, mientras que la morbimortalidad del cuadro, sigue aumentando.

La sospecha diagnóstica de esta entidad recaerá sobre los grandes prematuros alimentados con fórmula vía enteral, dado que son estos los principales factores conocidos que aumentan el riesgo de enterocolitis. La confirmación diagnóstica se realiza con la radiografía en decúbito lateral sobre mesa plana, donde se evidencia la presencia de signos típicos tales como la neumatosis intestinal o el neumoperitoneo, en caso de perforación.

La controversia del tratamiento gira en torno a la decisión más conservadora de tratar mediante drenaje peritoneal, consiguiendo así una estabilización, o realizar una cirugía, cuya única indicación clara es la perforación intestinal.

Por otra parte, y una vez superado el periodo neonatal inmediato, tienen lugar entidades como la retinopatía del prematuro, una de las principales causas de ceguera infantil, potencialmente evitable.

El oxígeno junto a una incorrecta vascularización retiniana en un prematuro, son los pilares fisiopatológicos de este trastorno. Actualmente, existe un programa de cribado protocolizado por el cual los prematuros que cumplan una serie de características, son sometidos a revisiones de fondo de ojo, para la detección precoz del proceso. Una vez este se ha instaurado, la base del tratamiento se fundamenta sobre la terapia de fotocoagulación con láser. Las líneas de investigación sobre nuevos fármacos, se están ensayando actualmente.

**Palabras clave:** Prematuridad, Enterocolitis Necrotizante, Retinopatía.

## ABSTRACT

---

A Preterm is defined as a baby born alive before the 37 weeks of completed pregnancy. The aim of this dissertation is to analyze the main complications related to the prematurity condition and to study two of them through a specific clinical case. In particular, this work will focus on necrotizing enterocolitis and Retinopathy of prematurity.

Necrotizing enterocolitis is among the most common and devastating disease in neonates and, despite the significant advances in neonatal clinical and basic science investigations, its etiology is largely understood, specific treatment strategies are lacking, and morbidity and mortality remain high.

The main factors associated to the increased risk of necrotizing enterocolitis are lower gestational age and lower birth weight along with enteral feeding. Radiographic signs such as pneumatosis, portal venous gas or pneumoperitoneum are typical of necrotizing enterocolitis and useful for the diagnosis confirmation in a neonate with clinical signs.

Two commonly used methods for treating advanced necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in order to stabilize the patient are laparotomy and primary peritoneal drainage without laparotomy. The relative benefits of these methods have been controversial.

On the other hand, once the immediate neonatal period has passed, long term complications such as Retinopathy of prematurity may appear.

Retinopathy of prematurity (ROP) is a vasoproliferative disorder of the retina that occurs principally in new born preterm infants. It is an avoidable cause of childhood blindness. Incomplete retinal vascularization due to prematurity and oxygen are key factors in the development of ROP. Nowadays, a screening program for early detection, based on retinal examination of infants at risk, does exist. Once the problem is established, the main treatment is laser photocoagulation of the peripheral retina. Thankfully, more and more, newer therapeutic modalities for retinopathy, are now being investigated.

**Key Words:** Prematurity, premature, Necrotizing enterocolitis, Retinopathy.

---

# COMPLICACIONES EN EL PREMATURO

---

## **INTRODUCCIÓN**

---

Constituyendo la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal, el parto pretérmino, supone uno de los mayores retos clínicos de la medicina neonatal.

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recién nacido prematuro es aquel que nace sin haber superado las 37 semanas de gestación. Concretando sobre esta definición, y atendiendo a la edad gestacional, se establecieron los siguientes términos para subclasificar a esta población: “pretérmino moderado”, entre las 31 y 36 semanas, “extremo”, de las 28 a las 30 y “muy extremo”, con menos de 28 semanas.

Pero dada la dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, nació la necesidad de clasificar al prematuro atendiendo a su peso al nacimiento, justificando así una división de los mismos en, “bajo peso al nacimiento”, inferior a 2500 gr, “muy bajo peso al nacimiento”, inferior a 1500 gr, y “extremado bajo peso”, cuando estos no superan los 1000 gr. <sup>(1,2)</sup>

### ***Etiología***

La mayoría de los prematuros son el resultado de un parto pretérmino espontáneo o amniorrexis prematura (en más del 50 % de los casos). En muchas ocasiones, esta se asocia a infección. Otros factores posibles son: partos pretérmino previos, condiciones socioeconómicas desfavorables, tabaquismo, raza negra aislada, así como la gestación múltiple o las complicaciones materno fetales, sobre todo la hipertensión materna y el poli hidramnios.

### ***Incidencia***

A lo largo de los últimos 20 años se estima un aumento en la misma, llegando a una tasa que ronda el 7%, según datos del instituto Nacional de Estadística. Como cabe esperar, las tasas varían entre las diferentes comunidades y Hospitales, llegando a alcanzar incluso el 10%, cifra que se aproxima al 12, 5% que se ha registrado en Estados Unidos.

## ***Complicaciones asociadas***

Indiscutiblemente, el número de complicaciones, así como la morbimortalidad que sobrevienen al prematuro, aumentan conforme disminuye su edad gestacional y su peso al nacimiento.

A continuación se expondrán las principales complicaciones por aparatos características y correspondientes a la fisiología del recién nacido prematuro. <sup>(1,2)</sup>

### ***Aparato respiratorio***

Las complicaciones referidas a este sistema son las que probablemente ocupen un lugar prioritario en cuanto a factores de morbimortalidad se refiere en el prematuro.

Estos trastornos vienen avenidos por diferentes factores característicos de un aparato respiratorio poco desarrollado, que sufre alteraciones periféricas, como debilidad en los músculos respiratorios, cartílagos blandos, una red de alveolos y capilares pulmonares poco desarrollados y una carencia total o parcial de surfactante. Es esta carencia la que explica la fisiopatología de la enfermedad de la Membrana Hialina, donde se produce un colapso en los alveolos, siendo la principal causa de distrés respiratorio en el periodo perinatal. En caso de que la situación perdurara de manera crónica, hablaríamos entonces de displasia broncopulmonar.

Así mismo, la inmadurez del centro respiratorio, que necesita una gran cantidad de CO<sub>2</sub> para ser estimulado, es también factor para el desarrollo de patología, siendo un claro ejemplo las apneas del prematuro. El centro respiratorio, además, responde peor ante situaciones de hipoxia e hipotermia.

Por último, las alteraciones hemodinámicas pueden conducir a una situación de hipertensión pulmonar persistente, que, sumado a la hipotensión sistémica, sean el lecho ideal para la aparición de un shunt derecha- izquierda.

### ***Aparato digestivo***

En lo que refiere a este sistema, los principales problemas asociados al mismo derivan del enfrentamiento de las grandes necesidades alimenticias con un aparato digestivo muy poco desarrollado.

Este inmaduro aparato se caracteriza por una abolición total o parcial de los reflejos de succión y deglución, dado que es en las semanas 32 a la 34 cuando se produce la maduración y coordinación de los mismos, una capacidad gástrica escasa, con un estómago en forma de tubo que apenas difiere o destaca sobre el intestino al que precede. Así mismo, tanto el cardias como el píloro se encuentran poco desarrollados,

determinando la aparición de reflujo gastroesofágico y una evacuación lenta, respectivamente. La motilidad y las secreciones son escasas o insuficientes.

Todas estas características derivadas de la prematuridad, son el sustrato ideal para el desarrollo de afecciones digestivas tales como la enterocolitis necrotizante, desarrollada extensamente en los siguientes apartados, el íleo paralítico o el tapón meconial.

Cabe destacar también, englobándolo en este aparato, al hígado como causa de hipoglucemia, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, hipoconvertinemia e ictericia acentuada, aumentando así el riesgo de Kernicterus, o el paso de bilirrubina a través de la membrana hematoencefálica.

### ***Aparato neurológico***

Debido a la cronología madurativa relativamente fija del SNC, la afectación de este aparato en el recién nacido prematuro, va a ser una constante. Es la escasa capacidad de adaptación de este sistema el que condiciona la fragilidad de su estructura vascular, favoreciendo así la aparición de hemorragias intracraneales, frecuentes a nivel subependimario y con riesgo de llegar a los ventrículos produciendo así una hemorragia ventricular.

Los reflejos propios del recién nacido están abolidos o disminuidos, y tiende hacia la hipotonía. Es característico el reflejo óculo cervical, en respuesta a la intensa luz.

En relación a la isquemia en la sustancia blanca, puede aparecer leucomalacia periventricular.

### ***Aparato Cardiovascular***

La tendencia a la hipotensión puede explicarse por diferentes mecanismos, desde el aumento de la permeabilidad y la disminución de la resistencia de los capilares, hasta la falta del control de la misma mediante el sistema autónomo. Es esta incapacidad, la que explica la hipotensión arterial precoz del prematuro.

Son también varios los factores que contribuyen a la persistencia del ductus arterioso (PDA), una patología prevalente entre los nacidos prematuros. La insensibilidad al aumento de la oxigenación y la caída anticipada de la presión pulmonar, que hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente, son los principales.

### ***Sistema inmune***

Evidentemente poco desarrollado, constituye un lecho ideal para la aparición de infecciones, gracias a que todas las condiciones que la facilitan están favorecidas: anemia, neutropenia, IgG baja, IgA e IgM ausentes, fagocitosis disminuida junto a la

capacidad bactericida de los leucocitos. Y una protección de membranas epidérmicas y mucosas no suficiente.

### ***Sistema endocrino***

Unas glándulas suprarrenales de tamaño aumentado predisponen al dicorticismo, a la deshidratación, al edema y a la acidosis. En busca de superación de la hipotermia se pone en marcha un mecanismo de hiperfunción tiroidea. Respecto a la hipófisis, la producción de ACTH también está disminuida.

### ***Metabolismo***

En general, el metabolismo basal está disminuido en los prematuros, los cuales apenas son capaces de producir calor. Sumando esto a su escasa reserva de grasa corporal y al deficiente control vasomotor, se explica la tendencia del mismo a la hipotermia.

Respecto al metabolismo hidrosalino, nos encontramos ante un nuevo enfrentamiento, las elevadas necesidades hídricas que presenta el prematuro, frente a la dificultad de manejo de las mismas, dado que un exceso o mal control del aporte puede conducir a la producción de un ductus persistente o a la enterocolitis necrotizante. A esto hay que sumar la incapacidad del inmaduro riñón para reabsorber de manera adecuada sodio, agua y ácidos.

Del metabolismo fosfocálcico destaca sobre todo la osteopenia derivada de situaciones que afectan al recambio fosfocálcico, esta requerirá la administración de calcio y fósforo, así como tratamiento con vitamina D.

En lo que al metabolismo de los carbohidratos se refiere, la tendencia es a la hipoglucemia, debido fundamentalmente al cese de aporte de glucemia por el cordón umbilical y a los escasos depósitos de glucógeno del prematuro. No obstante, en respuesta a situaciones de estrés, o debido a la incapacidad de regulación de la insulina, pueden presentarse también situaciones de hiperglucemia.

### ***Patología oftalmológica***

Destaca sobre todo la entidad conocida como retinopatía del prematuro, que tiene su sustrato en una detención de la vascularización retiniana producida en el recién nacido pretérmino, junto al posterior crecimiento desordenado de los neovasos. Esto se produce una vez los órganos del prematuro empiezan a madurar y retoman la revascularización, el problema reside en la forma anómala de realizarla.



## Patología hematológica

Respecto a la serie roja, todos los parámetros se encuentran disminuidos en respuesta a diferentes causas, como la hemólisis fisiológica sumada a las extracciones hemáticas repetidas. Por tanto, la anemia es frecuente, incluyéndola además en las complicaciones tardías (pasados los 15 días)

En la serie blanca, las alteraciones no son específicas y son más bien variables, desde una leucocitosis a una leucopenia. Las plaquetas suelen estar en valores normales en el nacimiento.

Una vez desarrolladas las principales complicaciones derivadas de la inmadurez de los sistemas del recién nacido prematuro, conviene hacer un ordenamiento cronológico de las mismas. La utilidad de dicha clasificación reside en conocer las patologías más frecuentes en dependencia del tiempo transcurrido desde el nacimiento prematuro hasta que estas comienzan a mostrar síntomas. Clásicamente, se han dividido en tres grupos, reflejados en la tabla 1 <sup>(2)</sup>

**Tabla 1.** Cronograma de las complicaciones en el prematuro.

<i>Eventualidades posibles en el prematuro</i>		
<b>Antes del 3er día</b>	<b>Entre el 3er y 15º día</b>	<b>Después del 15º día</b>
Hipotermia	Crisis de apnea	Edema tardío
Anemia hemorrágica	Infección nosocomial	Anemia del prematuro
Hipotensión arterial	Acidosis respiratoria	Osteopenia del prematuro
Enfermedad de la membrana hialina	Acidosis metabólica tardía	Síndrome de aspiración
Neumonía	Hiponatremia	Síndrome de Mikity- Wilson
Ileo paralítico	Tapón meconial	Displasia broncopulmonar
Hipo e hiperglucemia	Persistencia del ductus arterioso	Retinopatía del prematuro
Hemorragia peri-intraventricular	Enterocolitis necrotizante	Leucomalacia periventricular
Hipocalcemia precoz	Edemas	Hidrocefalia posthemorrágica
Hiperbilirrubinemia	Insuficiencia pulmonar crónica	Hipoacusia
Infección prenatal y perinatal	Intolerancia alimenticia	Ambliopía
Estado hiperosmolar		
Hipernatremia. Hiperkaliemia		
Hiperazotemia		
Hiperamonemia. Hipoproteinemia		
Hemorragias		

Alarcón A. Prematuridad. En *Tratado de Pediatría*. M. Cruz. 11ª Ed. Vol 1 Ed Ergon Madrid 2014.vol 1: p.162-172.

A continuación, y en relación al caso clínico del que versa este trabajo y a su aparición cronológica, se desarrollarán dos de las patologías más prevalentes en el prematuro. Por un lado, la enterocolitis necrotizante, como complicación precoz, y la retinopatía del prematuro, de aparición más tardía.

---

# ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

---

## INTRODUCCIÓN

---

Pese a la incertidumbre que rodea a su etiología, la enterocolitis necrotizante (EN) es la entidad de carácter agudo, grave y adquirido, propia del periodo neonatal y caracterizado por distintos grados de necrosis a nivel mucoso y transmural que ocupa el primer puesto en cuanto a las emergencias vitales digestivas en este periodo.

Su causa todavía es poco clara, pero los factores de riesgo que le rodean y se le atribuyen no son pocos, es por eso por lo que se ha acabado reconociendo una etiología multifactorial. <sup>(3)</sup>

### ***Incidencia***

La incidencia es muy variable y difiere entre las unidades neonatales entre el 1 y el 5 % del total de ingresos. Clásicamente aparece entre el 3<sup>er</sup> y el 15 día post natal. La incidencia global se estima entre el 0,5 y el 5 % de los nacidos vivos, siendo, en niños con muy bajo peso al nacer, del 7 %. El carácter de la misma es hacia el aumento, probablemente por el incremento de la supervivencia de los niños muy prematuros.

Respecto a la tasa de aparición y la mortalidad, que se estima de un 25 %, incrementa conforme la edad gestacional desciende. De allí que la prematuridad se considere el factor de riesgo individual más importante para la presentación de Enterocolitis necrotizante. <sup>(4)</sup>

### ***Anatomía patológica***

La EN se define como necrosis por coagulación e inflamación del intestino del lactante. Suele encontrarse intestino dilatado, con paredes muy delgadas y algunas zonas hemorrágicas y con depósito de fibrina. Se encuentran habitualmente perforaciones y zonas de necrosis transmural sobre el borde anti mesentérico. Aparecen también zonas con burbujas subserosas que corresponden a zonas de neumatosis. En ocasiones aparecen microtrombos en los vasos de pequeño calibre. <sup>(5)</sup>

## FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA

---

A pesar de que los primeros datos y conocimiento de la enterocolitis necrotizante datan de hace décadas, la etiología sigue sin estar completamente definida.

Los factores que contribuyen a la aparición de la necrosis en uno o varios segmentos de intestino, junto a la acumulación de gas en la submucosa (clásico signo de la neumatosis intestinal), y el posible progreso de dicha necrosis a perforación, peritonitis, sepsis y muerte, en el peor de los casos, son muchos y muy variados. Desde la predisposición genética, inmadurez intestinal, desbalance entre el tono microvascular, a la combinación entre una colonización bacteriana anormal en un intestino vulnerable, hacen que la enterocolitis necrotizante se defina como una entidad de origen multifactorial

Respecto a la localización de las lesiones, las partes más frecuentemente involucradas son íleo distal y segmento proximal de colon, o en los peores casos, puede haber extensión desde el estómago al recto. <sup>(4)</sup>

### ***Factores de riesgo***

De todos los múltiples factores, son cuatro los principalmente relacionados con la enterocolitis necrotizante: la prematuridad, la alimentación enteral, los mecanismos de hipoxia / isquemia y la colonización bacteriana.

De ellos, la prematuridad y la alimentación enteral con fórmula son los únicos evidentemente asociados a la EN, siendo el primero, el factor de riesgo individual más importante para la presentación de la afectación, dado que el 90 % de los niños afectados son prematuros. La aparición de enterocolitis está estrechamente relacionada con la edad gestacional, siendo inversamente proporcional, es decir, aumentando en incidencia conforme disminuye la edad gestacional, como se ha mencionado anteriormente. Además, de todos los afectados, el 90 % ha recibido alimentación enteral con fórmula previo a la presentación de la enfermedad.

#### ***1. Prematuridad***

La combinación de un intestino con poca motilidad, capacidad escasa para la digestión y absorción y la mellada capacidad reguladora de la microcirculación, junto a un huésped con defensas y sistema inmune mermado, crean en el prematuro, un escenario óptimo para la aparición de EN. La deficiencia en factores bioquímicos como la lactoferrina, EGF, el factor de crecimiento insulínico, polisacáridos o grasas poliinsaturadas, además de un número disminuido de linfocitos e IgA secretora, es característica en estos pacientes.

## **2. Alimentación enteral**

En concreto la alimentación con fórmula, ocupando el segundo puesto en el rango de factores de riesgo más importantes para la aparición de EN. Realmente, desde que se introduce la alimentación con fórmula hasta la aparición de enterocolitis pueden trascurrir incluso semanas, por tanto, la relación exacta entre el factor de riesgo y el desarrollo de necrosis es algo incierto, si bien hay datos que lo abalan como un factor importante, dado que el 90 % de los niños que han presentado un episodio de enterocolitis necrotizante fueron alimentados con alimentación enteral.

## **3. Colonización bacteriana incorrecta**

Los datos a favor de la relación de este factor con la aparición de enterocolitis, se basan fundamentalmente en la secuencia temporal de la sintomatología, dado que clásicamente esta aparece tras la colonización bacteriana anaerobia en el intestino delgado.

En recién nacidos a término alimentados con leche materna, la colonización bacteriana anaerobia comienza a la semana de vida aproximadamente, e incluye especies del tipo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Sin embargo, en el prematuro hospitalizado, con bajo peso, los niveles de flora intestinal son mucho más bajos, lo que conlleva a una proliferación patológica de otras especies no patógenas en condiciones normales, reduciendo así la respuesta antiinflamatoria de defensa de la mucosa.

A pesar de que muchos de los casos de EN, y más de carácter epidémico, se han descrito en relación a la infección con un patógeno específico, en la mayoría de los mismos, no se encuentra un microorganismo específico.

## **4. Isquemia intestinal**

El inicial auge de la isquemia intestinal debida a hipoxia como factor de riesgo fue debido sobre todo a que en el análisis histológico de las muestras de intestino afectado de EN la mucosa intestinal mostraba infarto isquémico con necrosis y células inflamatorias del tipo linfocitos y neutrófilos.

Actualmente, se sabe que no es el factor principal, pero se tiene en cuenta la contribución del mismo en las disrupciones del balance en la producción de reguladores vasculares del tipo Óxido Nítrico, endotelina... que juegan un papel fundamental en la cascada que origina la EN. <sup>(6)</sup>

## ***Fisiopatología***

El estrés de la mucosa, resultante de la alimentación enteral, los productos bacterianos, la isquemia intestinal y la inadecuada capacidad del huésped para afrontarlo y repararlo, debido a su prematuridad, pueden ser el origen de activación de la cascada inflamatoria, el camino final y fundamental para causar lesión en EN.

En recién nacidos a término, la mucosa intestinal presenta un equilibrio constante entre daño y reparación. Así pues, las situaciones que causan daño sobre misma, como la disfunción endotelial, van seguidas de un proceso de reparación. En condiciones fisiológicas la curación del epitelio comienza inmediatamente después del daño, a través de la migración de enterocitos sanos hasta la zona dañada, y se completa con la proliferación de nuevos enterocitos.

Sin embargo, en recién nacidos prematuros afectados de EN, se ha postulado que este proceso de reparación está inhibido de alguna manera, dejando a un individuo totalmente vulnerable al daño del epitelio, provocando así, el paso de patógenos desde la luz intestinal a la mucosa.

Dentro de la regulación del proceso de reparación, se sabe que la inmunidad innata tiene un papel importante, especial mención a los Toll Like Receptors (TLR), concretamente el tipo 4, que juega un papel crucial en la EN.

Al parecer, cifras elevadas de TLR4 activados, serían los responsables de la inhibición de la migración y proliferación de los enterocitos hacia la zona dañada, evitando así la reparación. Mientras que la inhibición de TLR4 ha demostrado prevenir el desarrollo de EN. Estos datos están sustentados en que la expresión de TLR4 en prematuros es ciertamente elevada, y más cuando el intestino de estos niños presenta microflora patológica, pues esto favorece la sobreactivación de los mismos y consecuentemente un trabajo de reparación epitelial más arduo.

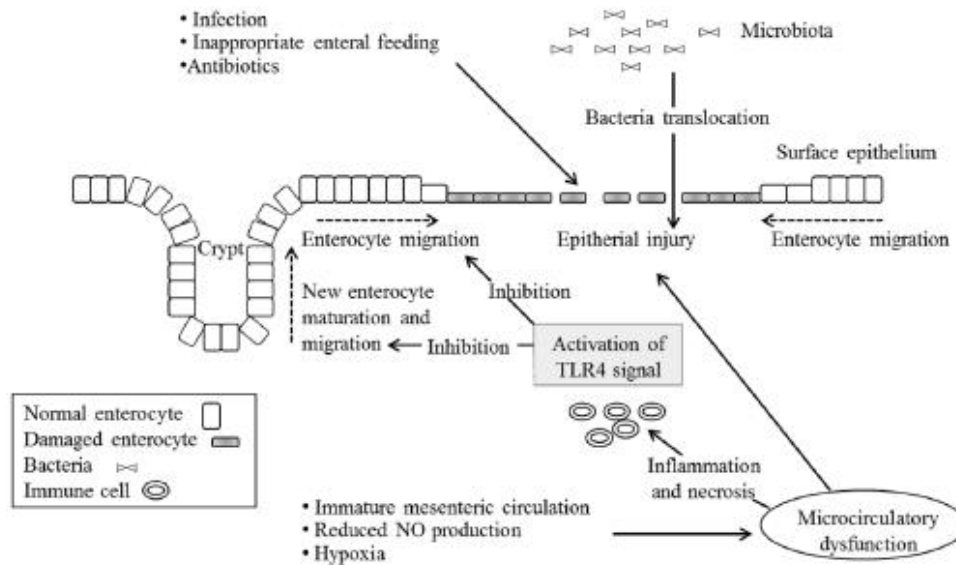
Cuando los TLR4 se activan, se producen ciertos efectos como translocación bacteriana intestinal, inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de mediadores inflamatorios como IL1, IL6, IL8 e IL18, factor activador de las plaquetas (PAF), leucotrienos, radicales libres de oxígeno, factor nuclear kappa B (NFkB)...

Pero no todos los recién nacidos con TLR4 elevada van a desarrollar EN, lo que sugiere la existencia de un mecanismo que debilita la señal del mismo. Por ejemplo, se ha relacionado con este hecho el factor intracelular Hsp70 dado que se activa con el estrés y limita la señal de TLR4, es más, la misma activación del TLR4, induce la activación de la

Hsp70, creando así un mecanismo de auto inhibición, que, cuando falla a favor del aumento del TLR4, causa EN. (6,7)

El mecanismo fisiopatológico explicado anteriormente, queda reflejado en la figura 1: (6)

**Figura 1:** Fisiopatología de la Enteritis Necrotizante



*Papel del TLR4 en el daño epitelial y los mecanismos de reparación. Múltiples factores relacionados con la prematuridad como infecciones, alimentación enteral inapropiada, el uso de antibióticos, la disfunción de la microcirculación y la hipoxia, pueden inducir daño epitelial. La hiperactivación del TLR4 induce la traslocación patológica de las bacterias a través de la barrera epitelial. Modificado de Terrin et al. Blomed Res Int 2014; 2014: 543765.*

## CLÍNICA

Como se ha descrito anteriormente, la enterocolitis necrotizante suele aparecer en las primeras 2 semanas de vida del prematuro. No obstante, puede llegar a ocurrir hasta los 3 meses de vida aproximadamente. Su aparición es inversamente proporcional a la edad gestacional.

La presentación clínica varía desde formas lentamente progresivas, más frecuentes, a otras por el contrario súbitas con deterioro rápido y por lo general, fulminante.

La forma clásica de presentación incluye signos sistémicos y digestivos, caracterizados en un prematuro de unas dos semanas de vida, alimentado con fórmula. Aparece retraso en el vaciado gástrico, restos biliosos, intolerancia digestiva, irritabilidad, y posterior asociación de distensión abdominal, palpación dolorosa y cambios en el patrón de heces con sangre macro o microscópica. Dentro de los signos sistémicos incluiríamos aspecto séptico, apneas, alteraciones hemodinámicas, letargia...

El curso suele llevar a un empeoramiento progresivo, con un abdomen cada vez más distendido y doloroso. En los casos más avanzados, puede darse cambios en la coloración del abdomen, cada vez más enrojecido e incluso color violáceo.

Respecto a la forma fulminante, el comienzo es mucho más brusco, el deterioro clínico es grave y rápidamente progresivo, con mayor afectación sistémica, acompañado en la mayoría de casos de inestabilidad hemodinámica, térmica y respiratoria. Hay también distensión abdominal marcada y respuesta inflamatoria sistémica que en ocasiones puede llegar a confundirse con un choque séptico, además de la posible evolución a shock refractario y coagulación intravascular diseminada. <sup>(4)</sup>

En relación al curso de la enfermedad, se establecieron una serie de estadios, definidos por Bell, en los que se resumen un poco los diferentes signos sistémicos, intestinales y radiológicos característicos de cada uno de ellos, para orientar tanto el diagnóstico, como la gravedad y el tratamiento. Así mismo, se adjuntan sus limitaciones en la parte inferior de la tabla 2: <sup>(4)</sup>

**Tabla 2:** Estadios de Bell

<p><b>I.- Sospecha de ENC:</b></p> <p>a.- signos sistémicos leves: apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, letargia b.- signos intestinales leves: distensión abdominal, restos gástricos (pueden ser Biliosos), sangre oculta en heces. c.- radiografía de abdomen: normal o con signos no específicos</p> <p><b>II- ENC confirmada:</b></p> <p>a.- signos sistémicos moderados b.- signos intestinales adicionales: silencio abdominal, dolor a la palpación del abdomen c.- signos radiológicos específicos: neumatosis intestinal o gas en el sistema portal. d.- alteraciones analíticas: acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia</p> <p><b>III- ENC avanzada:</b></p> <p>a.- afectación sistémica grave: hipotensión arterial, signos evidentes de shock b.- signos clínicos de peritonitis c.- signos radiológicos de gravedad: neumoperitoneo d.- alteraciones analíticas: acidosis metabólica y respiratoria, leucopenia y neutropenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, proteína C muy elevada</p>
--

\*\*\* En el estadio tres, donde hay un neumoperitoneo, hay que distinguir si está o no asociado a Necrosis, pues en caso negativo, podríamos estar ante una perforación intestinal espontánea o incluso aire procedente de la cavidad pleural.

\*\*\* Además, algunos pacientes no presentan gravedad radiológica acorde a la situación, por tanto, son detectados de manera tardía y se retrasa así el tratamiento, para evitar esto, se necesite probablemente el descubrimiento de algún tipo de biomarcadores que ayuden a identificar de forma temprana el cuadro.

Demestre X., Raspall F. Enterocolitis necrosante. 2008; [Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>] [Consultado: 21/03/2016]

## DIAGNÓSTICO

---

A. Clínico: en todo lactante pretérmino que presente la triada de intolerancia alimenticia, distensión abdominal y heces macroscópicamente sanguinolentas, enterocolitis necrotizante debe ser el diagnóstico provisional.

### B. Pruebas de Laboratorio

A pesar de no haber ningún parámetro específico de la entidad, se llevan a cabo diversas pruebas. Así pues, se realizaran: hemograma completo con recuento diferencial, recuento de plaquetas, hemocultivo, sangre oculta en heces, screening de las deposiciones (malabsorción de CHO con prueba positiva para sustancias reductoras...), gasometrías arteriales (detectar acidosis metabólica o combinada e hipoxia), concentración plasmática de potasio, coprocultivos para rota y enterovirus, en caso de epidemia.

A pesar de la poca especificidad de dichas pruebas, las alteraciones que se suelen objetivar en la enterocolitis necrotizante son: leucopenia, neutropenia, formas inmaduras, trombocitopenia, acidosis metabólica e hiponatremia...

Como valor indicativo de la evolución y progresión utilizaríamos recuentos seriados de proteína C reactiva.

### C. Pruebas radiológicas

Las radiografías abdominales seriadas son la base del estudio diagnóstico ante la sospecha de enterocolitis. En dependencia de los hallazgos, podemos clasificarlos en dos grupos:

#### 1. De sostén en EN

- a. Dilatación intestinal generalizada: probablemente el signo radiológico más precoz. Junto con engrosamiento de la pared de las asas intestinales o la presencia de líquido libre en el peritoneo constituye alguno de los signos inespecíficos de esta entidad.
- b. Otros signos frecuentes pero menos específicos: imagen de asa fija, distensión intestinal por aire, desaparición del aire intestinal, ascitis y edema de pared intestinal.

#### 2. Confirmatorios de la EN

- a. Neumatosis intestinal: confirma la sospecha clínica y es diagnóstico



- b. Gas en la vena portal, como signo de severidad de la enfermedad.
- c. Neumoperitoneo: indicaría perforación.

En presencia de los dos primeros conviene obtener estudios radiológicos con la mesa plana y en decúbito lateral, cada 6-8 horas, de cara a controlar el desarrollo de neumoperitoneo, indicativo de perforación intestinal. Estos estudios radiológicos seriados pueden ser suspendidos si la clínica mejora.

La utilidad de la radiografía en esta posición es básicamente detectar pequeñas colecciones de aire libre que podrían pasar desapercibidas en la proyección antero posterior. <sup>(8)</sup>

Además de la radiografía, otra prueba diagnóstica útil sería el EcoDoppler con color, para detectar gas en la vena portal. <sup>(2,8)</sup>

### ***Identificación precoz de Enterocolitis Necrotizante***

La identificación precoz de niños con riesgo elevado de desarrollar EN está cada vez más cercana a nuestra realidad gracias a determinados métodos aplicados por el momento en algunos centros de investigación. Estos métodos utilizan técnicas no invasivas como indicadores: el perfil microbótico de las heces, las proteínas inflamatorias procedentes de la mucosa bucal...

Además, puede medirse el estrés oxidativo a través de determinaciones de la concentración de nonprotein bound iron, productos de la oxidación proteínica avanzada, o la cantidad de hidróxidos disponibles en la sangre de cordón umbilical. Todas estas valoraciones requieren todavía muchos estudios que las abalen y las respalden, no obstante, pueden ser de utilidad en un futuro.

Recientemente, un estudio declaró que niveles de tres biomarcadores intestinales llamados: FABP1 (liver fatty acid binding protein), I-FABP (intestinal fatty acid binding protein) y factor trefoil 3, y el valor combinado de los tres, era significativamente alto en pacientes con EN. Además, estos valores también estaban elevados en el intestino de los niños que habían fallecido a causa de EN comparado con aquellos que habían sobrevivido. <sup>(6)</sup>

## TRATAMIENTO

---

El tratamiento en la enterocolitis, acorde con su fisiopatología, es algo controvertido. En medidas generales, en el ámbito médico, suele haber consenso. En la parte quirúrgica, por otro lado, hay más polémica respecto a la medida elegida y a su momento de aplicación.

### *Tratamiento médico*

Son muchas las clasificaciones que toman como referencia los estadios de Bell para exponer así uno u otro tratamiento.

No obstante, como el paso de un estadio a otro es común y la línea que los separa o define es sutil, se exponen a continuación las medidas generales de carácter médico a tomar ante la sospecha de enterocolitis necrotizante:

1. Supresión de la alimentación. Se iniciará de manera temprana la parenteral, asegurando un correcto aporte de proteínas (3,5-4 g/kg) para mantener un balance positivo de productos nitrogenados.
2. Instauración de sonda gástrica abierta o con aspiración suave a intermitente. Todo el volumen que se aspire debe ser reemplazado mediante solución de ringer lactato intravenoso, con extra de cloruro potásico, dado que este se pierde en el gasto gástrico.
3. Seguir protocolo de obtención de muestras para cultivos microbiológicos (en sangre, orina...)
4. Iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro, conforme a los gérmenes más frecuentes en la unidad y su sensibilidad. En caso de neumoperitoneo, cubrir anaerobios. Posteriormente, ajustar respecto al antibiograma.
5. Monitorización cardiorrespiratoria, incluyendo: saturación de la hemoglobina y control de la tensión arterial.
6. Balance de líquidos: diuresis, pérdidas por drenajes, contemplar así mismo pérdidas en el tercer espacio.
7. Soporte cardiovascular: líquidos y drogas vasoactivas. Respecto a la elección, la dopamina no tiene una eficacia totalmente probada a dosis bajas, para mejorar el flujo mesentérico y renal.
8. Soporte respiratorio, de cara a garantizar un intercambio gaseoso adecuado. Corregir la acidosis y la tendencia a la retención de CO<sub>2</sub>, debido a la gran distensión abdominal.
9. Soporte hematológico: concentrados de hematíes, plasma, plaquetas... monitorizar el hematocrito para controlar las posibles pérdidas sanguíneas. <sup>(6,9,10)</sup>

## *Tratamiento quirúrgico*

De los pacientes tratados con las medidas citadas anteriormente, habrá una proporción en los cuales se solucione el problema y no requieran más allá que vigilancia y cuidados intensivos, mientras que otra proporción, bien por empeoramiento del cuadro o por perforación intestinal, requerirán medidas quirúrgicas.

Respecto a las indicaciones de la misma, no hay un consenso claro. Así por ejemplo, la perforación intestinal parece ser clara indicación de cirugía, pero la polémica aparece cuando hay un empeoramiento en los hallazgos abdominales, se requieren inotropos, hay inestabilidad hemodinámica, los valores de laboratorio empeoran y aparece acidosis...

El problema principal es que la morbimortalidad que acompaña a la realización de una laparotomía en un prematuro con bajo peso, es muy elevada y no siempre efectiva, de allí la disparidad en cuanto a las indicaciones de la misma.

Fue esta dificultad o reto terapéutico el que hace que en 1977 se describa por Ein una técnica alternativa, la del drenaje peritoneal. Quedaban por tanto enfrentadas, dos tipos de técnicas, la laparotomía frente a la inserción de drenaje peritoneal.

Son numerosos los estudios que las contrastan y en los cuales no se ha demostrado superioridad de la una respecto de la otra. Así por ejemplo, en un reciente estudio retrospectivo se estudiaron 30 casos de EN y se evidenció que el drenaje peritoneal no mejoraba la supervivencia a largo plazo, lo cual cuestionaba su papel como alternativa a la cirugía.

No obstante, y recordando a Ein cuando consiguió estabilizar y curar a varios lactantes con EN gracias a la colocación de un drenaje peritoneal, en 1977, se estudió también el papel del drenaje como estabilizador,<sup>(11)</sup> demostrándose que el drenaje peritoneal permite la estabilización de prematuros de bajo peso extremo en situación crítica. Pero dicha estabilización hemodinámica y respiratoria, es transitoria y no evita un tratamiento quirúrgico definitivo, aunque mejora las condiciones para realizarlo.

A pesar de la controversia médica que lo rodea, parece que las indicaciones para drenaje peritoneal, a parte de su papel como estabilizador, son las siguientes:

- Intentar primero el drenaje, y en caso de que este fracase, pasar a la laparotomía
- Recursos sanitarios insuficientes, no puede realizarse laparotomía o se realizará en otro centro y se hace drenaje previo al traslado.
- Estado clínico del recién nacido no aconseja una intervención quirúrgica (inestabilidad hemodinámica etc.)
- Juicio clínico aconseja drenaje antes que laparoscopia
- Perforación intestinal aislada

Los principios universales de la cirugía en la enterocolitis necrotizante son básicamente retirar las partes afectadas por la necrosis, controlar la posible sepsis abdominal y conservar la mayor parte de intestino sano. Siguiendo con estas premisas, hay diferentes técnicas quirúrgicas que se pueden llevar a cabo, dependiendo de la experiencia del cirujano, el centro etc. La aproximación clásica incluye la resección todas las áreas necróticas y creación de una estoma para asegurar una adecuada alimentación y crecimiento previo a la restauración del intestino. Pero estos estomas no son muy bien tolerados por los prematuros, de allí la preferencia de otros practicantes por realizar una anastomosis primaria. Actualmente se está llevando a cabo un estudio para determinar la superioridad de una técnica respecto de la otra.

Mientras esto ocurre, se pone de manifiesto el uso de la técnica conocida como “clip and drop”<sup>(12,13)</sup>, para cuando la necrosis intestinal es masiva o la morbilidad asociada al síndrome de intestino corto o a los múltiples estomas a los que tendría que ser sometido el paciente, son elevados.

Esta técnica consiste en: reseca los intestinos obviamente necróticos y en los extremos de los intestinos remanentes, colocar clips, dejándolo abandonado en la cavidad peritoneal. Lavar profusamente la cavidad y colocar drenajes, sin ostomias. Tras estabilizar al paciente, a las 78-72 horas siguientes, realizar un second look, constatar la recuperación del intestino viable y hacen una o varias anastomosis término terminales.  
(4)

### **Técnicas y tratamientos emergentes**

---

Dejando de lado el enfoque terapéutico más clásico para la enterocolitis necrotizante, se abordarán a continuación nuevos y futuros tratamientos que abarcan también la prevención de esta entidad.

Conforme el estudio de la fisiopatología avanza, las líneas de investigación en el tratamiento, lo hacen también. Es decir, las nuevas dianas terapéuticas surgen con los avances en el conocimiento etiológico de la enfermedad. Aunque el camino a recorrer es todavía largo, se están llevando a cabo diferentes estudios que contrastan y versan del papel de determinados fármacos y compuestos tanto en la prevención como en el tratamiento de la enterocolitis. A continuación se exponen algunos de ellos.<sup>(14)</sup>

#### ***En prevención***

En líneas generales, son muchas las estrategias que se han propuesto para prevenir la EN, desde la detención de la alimentación enteral, el uso de antibióticos enterales, la alimentación a través de leche materna extraída, el uso de pro y prebióticos, así como factores de crecimiento o anticitoquinas y glucocorticoides... otros estudios versan acerca del uso de administración enteral de aminoglucósidos, como estrategia

preventiva... Resumiendo las medidas que se han demostrado eficaces en la prevención de enterocolitis necrotizante, proponemos la tabla 3 <sup>(16)</sup>

**Tabla 3:** Medidas eficaces en la prevención de Enterocolitis Necrotizante

Evidence of efficacy and safety
Breast-milk feeding
Nonaggressive enteral feeding
Evidence of efficacy but questionable safety
Enteral aminoglycosides
Probiotics
Glucocorticoids, arginine
Evidence of efficacy in animal models but not in humans
Anticytokines
Growth factors
Proposed efficacy but lacking evidence
Probiotics (derived from plants and breast milk)
Microbial components and Toll-like-receptor agonists
Glutamine, n-3 fatty acids

*Adaptado de Neu. Acta Paediatrici Suppl 2005; 94:100-5 y Grave et al. Pediatr Res 2007; 62; 510-4.*

Se sabe que el pilar de la prevención y el tratamiento de la EN concierne a unas adecuadas medidas de fluidoterapia, nutrición, prevención de infecciones y a una adecuada terapia antibiótica.

### **Probióticos**

Una de las medidas más estudiadas ha sido el uso de Probióticos. Son muchos los que apoyan su uso, pero surgen también otros que cuestionan su instauración rutinaria como medida preventiva.

Los Probióticos en sí son microorganismos vivos que mejoran el equilibrio microbiano en el intestino de la persona. Aumentan las defensas naturales intestinales, regulan la respuesta inflamatoria, la proliferación celular y la apoptosis.

Los estudios llevados a cabo sobre su eficacia concluyen que podrían ser útiles de cara a la prevención de EN, pues se demostró que no aumentaban la mortalidad e incluso una revisión Cochrane en la que se analizaban 24 ensayos <sup>(15)</sup>, demostró la reducción de la incidencia y mortalidad en casos de EN en los que se había administrado Probióticos.

No obstante, todavía son necesarios muchos artículos que versen acerca de la estrategia terapéutica de cara a introducir los Probióticos de manera sistémica y de qué manera deberían introducirse, así como sus efectos a largo plazo. Es decir, todavía es controvertida la prescripción de Probióticos. Además, su eficacia depende de múltiples factores, tanto genéticos como ambientales, es decir, adaptar su uso a nivel mundial requeriría de estudios más en profundidad de las características socio ambientales de cada región.

Los preparados de Probióticos suelen contener Lactobacillus solo o en combinación con Bifidobacterium, uno de los objetivos de los nuevos estudios es el desarrollo de preparaciones aún más efectivas, así como establecer unos tiempos y duración de la terapia. En la tabla 4 <sup>(16)</sup> a continuación se recogen los beneficios potenciales y los límites demostrados en el uso de Probióticos.

**Tabla 4:** Beneficios y limitaciones del uso de Probióticos

Rational for the use of probiotics	Probiotics use in the clinical practice
Probiotics supplementation inhibits pathogenic colonization and produces anti-inflammatory effects	Neonatal Intensive Care Units with higher rates of NEC are more likely to observe a benefit with probiotic supplementation
Probiotics secrete lactic acid to lower local pH, which inhibits the growth of pathogenic bacteria	Multistrain probiotics may be more effective than single-strain products
Probiotics communicate directly with pathogenic bacteria modulating their gene expression in order to reduce binding proteins to host epithelial cells	Extremely low-birth-weight infants may not benefit to the extent observed in those with greater gestational age or body birth weight
Probiotics stimulate production of secretory immunoglobulins and positively influence immunity response	Although reports of probiotic-related sepsis are limited, caution should be used when considering probiotic supplementation in infants at greatest risk for an impaired mucosal barrier
	Policies regarding storage, preparation, distribution, administration, and documentation of probiotics to ensure patient safety should be adopted

*Terrin G., Scipione A., De Curtis M., "Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis," BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 543765, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/543765*

Otras estrategias preventivas giran en torno a la administración de prebióticos o simbióticos. Los prebióticos son fibra no digerible y otros componentes de los alimentos que ejercen acciones favorables sobre el organismo al fomentar el crecimiento de microorganismos y bacterias sanas en el intestino. Los simbióticos por otro lado, son la combinación de pro y prebióticos, con efecto sinérgico. Hay estudios que corroboran su validez y eficacia en la EN. <sup>(9)</sup>

### ***En Tratamiento***

Las líneas de trabajo de los ensayos clínicos y estudios son múltiples y muy variadas, basadas, como se ha comentado anteriormente, en los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la enfermedad. A continuación se comentarán algunas de las mismas y así como su eficacia.

Dentro de las estrategias nuevas en el tratamiento, probadas en diferentes modelos experimentales se incluyen a fármacos como el Captopril <sup>(17)</sup>, antagonistas del factor activador de las plaquetas <sup>(19)</sup>, a factores estimuladores de colonias granulocíticas <sup>(18)</sup>, eritropoyetina... de cara sobre todo a actuar regulando la inmunidad.

Otra medida testada en animales y la cual confirmó recientemente su eficacia y seguridad en humanos fue la hipotermia moderada controlada. En los estudios con animales, esta terapia consiguió alargar la supervivencia, prevenir un fallo hepático, reducir la infiltración por neutrófilos en pulmones e intestino y atenuar la degeneración del metabolismo cardio oxidativo, así como el daño histológico del intestino, a base de

reducir la respuesta pro y anti inflamatoria de las citoquinas que actúan a nivel de la vena portal y circulación sistémica. En la primera prueba en neonatos con EN severa, la hipotermia controlada probó ser viable y segura por hasta 48 horas.

Cambiando de tercio, la terapia con células madre, actualmente una opción terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal refractaria, ha sido propuesta recientemente como una nueva estrategia para neonatos con EN.

En un modelo ratón, la inyección intraperitoneal de líquido amniótico con células madre probó su integración en la pared intestinal, la mejora de la función intestinal y la reducción de la incidencia y mortalidad de EN.

Este efecto beneficioso se consiguió gracias a la vía de modulación de las células estromales, que expresan COX2 en la lámina propia, dado que si se administraba un inhibidor selectivo de COX2, el efecto de la inyección era bloqueado, demostrándose así el mecanismo. Estos hallazgos sugieren que las células del líquido amniótico actúan expresando genes que regulan la función de las células epiteliales y su migración, así como factores de crecimiento que mantienen la integridad del intestino y reducen el daño a este nivel.

Al conseguir explicar el mecanismo anterior de actuación de las células madre, se abre la puerta a la investigación de nuevos tratamientos basados en ellas.

Otras de las opciones terapéuticas actúan sobre diferentes aspectos en el cuadro de EN, así por ejemplo, las hay nutricionales encaminadas a preservar la integridad de la barrera epitelial, como se expondrá a continuación.

La adopción de estrategias de alimentación adecuada y el uso específico de moléculas en la nutrición enteral, podría tener un impacto positivo respecto al riesgo de desarrollo de EN. Como bien se sabe, la leche humana es capaz de promover la maduración del tracto gastrointestinal en los pretérminos, capacidad atribuible a diferentes factores que contiene: macrófagos, linfocitos, IgA, isozima, lactoferrina, oligosacáridos, nucleótidos y citoquinas, factores de crecimiento. No obstante, aún no se ha aislado un componente específico de cara a transferirlo a la leche de fórmula.

El óxido nítrico endotelial es un regulador vascular importante, sintetizado a partir de la L-arginina, un aminoácido. En los prematuros, la hipoarginemia se observa con relativa frecuencia, y podría predisponer al desarrollo de EN. Parece que hay estudios que abalan que una administración de L-arginina puede frenar a la EN en alguna de sus fases, sin embargo, todavía es largo el camino por recorrer en cuanto a este campo.

Algo parecido ocurre con la glutamina, que al parecer, juega un papel importante en relación con los enterocitos, pues estimula su proliferación y diferenciación, y mantiene la integridad de las uniones a nivel intestinal. En teoría, mejorar estos aspectos podría

conducir a disminuir la translocación bacteriana y a la extensión de las mismas, pero por el momento, son solo estudios en animales los que abalan estas hipótesis

El papel protector del EGF (factor de crecimiento epidérmico, o TFG alfa) ha sido demostrado en modelos animales. Dicho factor contenido en el líquido amniótico promueve la reparación epitelial a través de la inhibición de la señal del TLR4. Todavía son pocos los estudios en prematuros en este aspecto, pero todo apunta a que el EGF bien tolerado, produce efectos positivos sobre el remodelamiento trófico en la mucosa gastrointestinal.

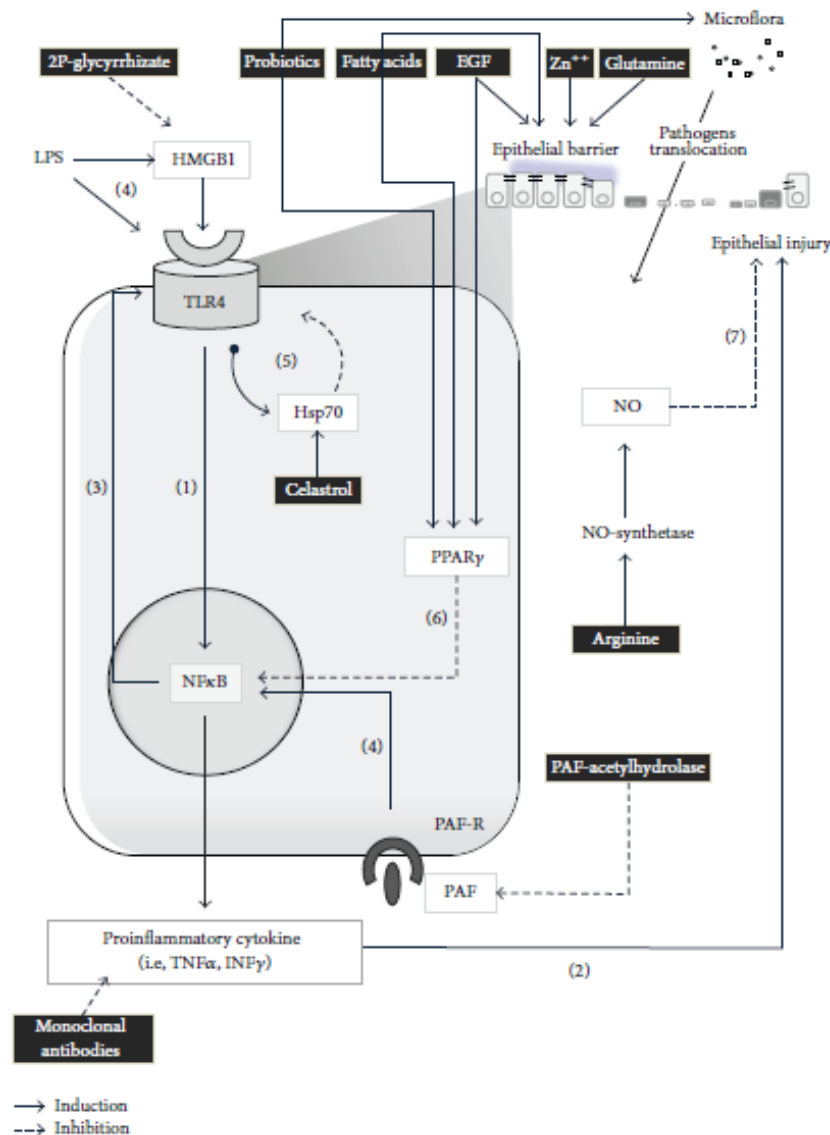
Por otro lado, los ácidos grasos de cadena corta, también parecen tener efectos sobre la maduración y función en el epitelio, así como antiinflamatorio de la mucosa, pero a pesar de ello, no hay estudios que hablen de su eficacia en prematuros.

El Zinc así mismo, parece ser eficaz en cuanto a la prevención de EC, dado que ha demostrado ser capaz de mantener la función de barrera epitelial e incluso inducir una correcta respuesta inmune. Recientemente se ha observado en algunos estudios clínicos la eficacia de los suplementos orales de zinc a altas dosis en la reducción de EN en neonatos pretérminos.

Otro aspecto importante en las vías de investigación es la posible modulación de la señal del TLR4, muy involucrada en la cascada que precipita la EN. Celastrol, un triterpenoideo pentacíclico, con efectos antioxidantes y antiinflamatorios, parece tener un papel en la regulación del Hsp70, induciendo su acción inhibitoria del TLR4. (9)

El papel de Celastrol, y de otros mecanismos citados anteriormente se resume en la figura 2<sup>(16)</sup>

**Figura 2:** Terrin G., Scipione A., De Curtis M., "Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 543765, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/543765





Aunque las vías de investigación de estas medidas ya están en marcha y algunas incluso testadas en modelos animales, todavía es largo el camino a recorrer para encontrar una estrategia preventiva y terapéutica realmente eficaz en la enterocolitis necrotizante, una enfermedad de difícil y complejo manejo. En oposición a la elevada morbimortalidad que asocia esta entidad, se encuentran los nuevos conocimientos acerca de su fisiopatología, que pueden, y de hecho así lo hacen, guiar nuevas maniobras terapéuticas. <sup>(20)</sup>

## **PRONÓSTICO**

---

A pesar de todos los avances tanto médicos como quirúrgicos en el tratamiento de la enterocolitis, la mortalidad del cuadro es todavía muy elevada, especialmente en aquellos recién nacidos extremadamente prematuros. Sí que es cierto que la mortalidad en los casos que afectan a prematuros de más edad gestacional ha decrecido considerablemente.

Así mismo, la morbilidad que acompaña a los supervivientes de enterocolitis necrotizante es elevada e importante. Esta se relaciona sobre todo con el daño intestinal sufrido, así como con toda la afectación sistémica que rodea al cuadro. Los problemas van desde recurrencias del cuadro de enterocolitis (hasta el 10% de los ya intervenidos quirúrgicamente), fallo intestinal a problemas derivados de la nutrición enteral, y relacionados con el neurodesarrollo.

Aproximadamente un 25 % de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica tendrán problemas del tipo bridas o estenosis intestinales, de ahí que se recomiende un tránsito con enema de bario unas 6 semanas tras la intervención, para valorar las posibles estenosis pre cierre de la ileostomía.

Más a largo plazo surgen problemas en la absorción, derivados sobre todo de la resección intestinal. Las medidas de soporte del prematuro, así como la adaptación tardía de un intestino dañado e intervenido quirúrgicamente, son también factores importantes para el desarrollo de un fallo intestinal.

Finalmente, se sabe que aproximadamente la mitad de los niños que han sobrevivido a un episodio de enterocolitis presentan un deterioro en el neuro desarrollo, mecanismo todavía poco conocido.

---

# RETINOPATÍA DEL PREMATURO

---

## INTRODUCCIÓN

---

La retinopatía del prematuro (ROP, de aquí en adelante), es una de las principales causas de ceguera infantil potencialmente evitable. La relación es directamente proporcional: la mejora en los cuidados neonatales consiguen la supervivencia de niños de bajo peso extremo, por tanto, es mayor la población en riesgo de desarrollar ROP.

Dentro del marco de una etiología multifactorial, son el bajo peso al nacimiento, la prematuridad y la oxigenoterapia, los pilares fundamentales que sostienen el desarrollo de la ROP. <sup>(21)</sup>

### *Etiopatogenia*

La vascularización de la retina se inicia aproximadamente en la semana 14 de gestación y se completa en torno al final de la misma. Se realiza de manera centrifuga, desde la pupila hacia la periferia.

Según diferentes estudios, este proceso se llevaría a cabo en dos fases:

- La primera o precoz, también llamada de vasculogénesis, responsable de la formación de las arcadas vasculares principales. Se iniciaría en la semana 14 y se completaría en la 21 de gestación. Cabe destacar que esta fase es independiente de factores angiogénicos y de la hipoxia, al contrario que la siguiente.
- La fase tardía, o de angiogénesis sería la responsable de completar la vascularización retiniana, gracias al brote de nuevos vasos a partir de los formados. Este proceso lo regulan factores angiogénicos, dependientes de hipoxia.

Los factores angiogénicos que regularían la segunda fase son el VEGF (“Vascular endothelial growth factor”) y el IGF-1 (“insulin-like growth factor”). Característicamente, el VEGF se secreta por las células de la retina avascular en respuesta a la hipoxia, y por el contrario el IGF-1 proviene de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico principalmente), no depende del oxígeno y es permisivo del VEGF. Es decir, si los niveles de IGF-1 están disminuidos, el VEGF, a pesar de estar en una concentración alta, no podrá ejercer sus efectos o llevar a cabo la vascularización de la retina.

Si el niño nace prematuro, encontrará un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino y además en muchas ocasiones se requerirá oxigenoterapia para su maduración pulmonar, es decir, aún será mayor el aporte de O<sub>2</sub>. Esto hace que la producción de VEGF, dependiente de la hipoxia, disminuya. Además, los niveles de IGF1 también

disminuyen, porque su aporte era exógeno. Por tanto, la vascularización retiniana se detiene y algunos vasos ya formados pueden llegar a obliterarse.

Conforme los diferentes órganos del recién nacido maduran y se aumenta el metabolismo retiniano, se vuelve a la situación de hipoxia, estímulo para la producción de VEGF. Además el niño, ya es capaz de sintetizar IGF-1. Todo esto favorece que se complete la vascularización tardía de la retina de forma diferida. El problema reside en que puede realizarse de forma normal, en ese caso no habría ningún problema, o de forma incorrecta, provocando una vascularización anómala.

### ***Factores de riesgo asociados***

Han sido probados:

- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Oxigenoterapia

Los siguientes han sido hallados ocasionalmente:

- Anemia
- Hemorragia intraventricular
- Ductus persistente
- Síndrome de distres respiratorio
- Sepsis
- Apnea
- Transfusiones sanguíneas frecuentes
- Surfactante
- Nutrición parenteral prolongada.
- EPO

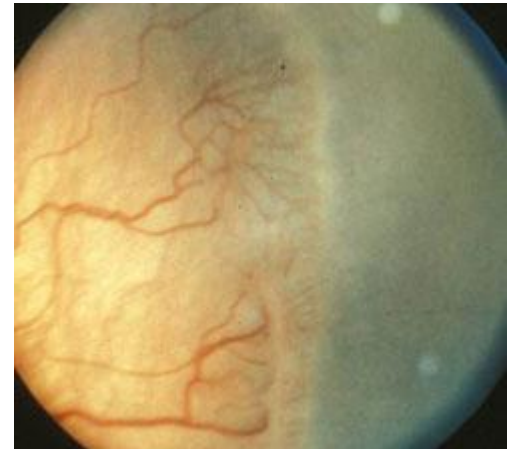
## **CLASIFICACIÓN**

---

La clasificación a nivel internacional de la ROP comprende 5 estadios y localiza mediante extensiones horarias y las denominadas zonas. Además, se tienen en cuenta las características de los vasos del polo posterior para determinar tanto la gravedad como el tratamiento.

## Estadios

- Estadio 1: la línea de demarcación es una fina línea blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- Estadio 2: cresta monticular: la línea de demarcación aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina
- Estadio 3: hay crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- Estadio 4: desprendimiento de retina parcial
  - o 4A: si la mácula esta aplicada
  - o 4B: si la mácula esta desprendida
- Estadio 5: desprendimiento de retina total



Estadio 3 de ROP. Imagen de American Association for Pediatric Ophthalmology

El término “enfermedad plus” se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquiera de los anteriores estadios.

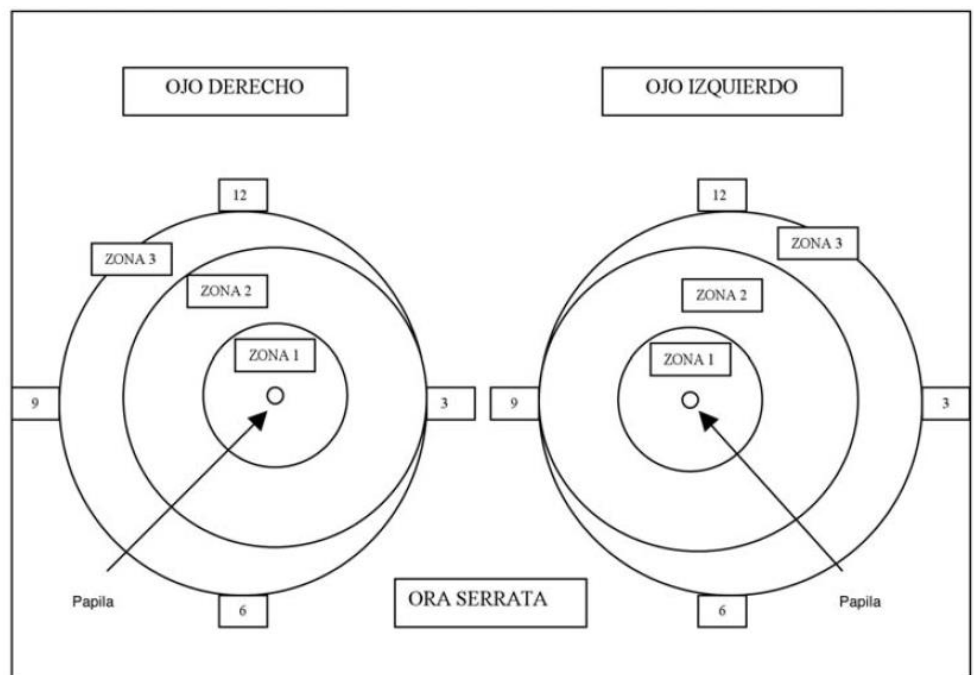
“Pre plus” es vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado pero sin llegar a las características de enfermedad plus

Localización:

- Zonas I, II y III

Extensión:

- Por sectores horarios



Retinopatía umbral: es una retinopatía en estadio 3 con presencia de enfermedad plus en zona I o II y que se extiende al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas. Indica necesidad de tratamiento urgente.

Retinopatía agresiva posterior: grave y rápidamente progresiva, se localiza posterior y abarca también enfermedad plus. <sup>(21)</sup>

## **INCIDENCIA Y CRIBADO**

---

Se estima que el 65 % de los niños menores de 1.250 g y el 80 % de los menores de 1.000 g presentan algún grado de ROP. La Organización Mundial de la Salud, en el “Programa Visión 2020”, identificó la ROP como una importante causa de ceguera prevenible en los niños tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, pues la ROP es responsable del 15 % de las causas de ceguera en los niños de los países desarrollados.

A pesar de que la incidencia de la retinopatía de la prematuridad ha disminuido con la mejora de los cuidados neonatales, aún se mantienen diferencias geográficas en relación con el desarrollo de la práctica neonatal.

En España no existen recomendaciones establecidas por parte de ninguna de las asociaciones pediátricas ni la Sociedad Española de Neonatología en cuanto al cribado y sus indicaciones. Si es cierto que en todos los centros hospitalarios se realiza cribado para la ROP, pero todavía no existe un acuerdo universal en el mismo y en otros aspectos en relación con la prevención y el tratamiento de la patología. De allí nace por tanto, la necesidad de un programa de cribado a nivel nacional, común a todos los hospitales de España en cuanto a los criterios.

En Octubre de 2009 se publicó en los Anales de Pediatría, para la Asociación Española de Neonatología, una serie de recomendaciones para la prevención, cribado, tratamiento y seguimiento de la ROP en España, basadas en las ya publicadas en otros países como EE. UU. Y Reino Unido. A continuación se exponen dichas medidas. <sup>(22,23)</sup>

### ***Estrategias preventivas***

#### ***1. Oxigenoterapia juiciosa***

Se sabe que la administración de O<sub>2</sub> sin unas pautas o controles adecuados constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ROP. Como estrategia preventiva se propone el control cuidadoso desde el momento del parto, con monitorización, para lograr así reducir el uso y la administración innecesaria de O<sub>2</sub> y evitar periodos de saturación de O<sub>2</sub> superiores al 93 y 95 %. En concreto, los valores recomendados de saturación son en torno al 83-93 %, adaptándolo a cada situación.

## **2. Hipercapnia permisiva**

Existen evidencias de que la exposición prolongada a CO<sub>2</sub> deteriora el desarrollo de la vascularización retiniana a través de la elevación del óxido nítrico sintasa endotelial que induciría este estrés nítrico. Por tanto, la idea es que los niños que precisen de respiración asistida, puedan tener unas cifras de PaCO<sub>2</sub> hasta un límite superior de 50-55 mmHg, manteniendo siempre un pH mayor de 7.25. Esto permitiría minimizar los parámetros respiratorios, reducir el volutrauma y la tendencia a la enfermedad pulmonar crónica y a la necesidad de O<sub>2</sub>.

## **3. Uso Juicioso de las transfusiones sanguíneas**

Su uso, con concentrados de hematíes y el tratamiento con EPO se ha asociado significativamente a un mayor riesgo de ROP, por tanto, limitar su utilización sería una medida preventiva eficaz.

## **4. Suplementación con vitamina E y corticoides**

Como tratamiento farmacológico específico preventivo se recomienda la suplementación con vitamina E (5 mg o 5U /día durante 6 meses) y corticoides prenatales, preferiblemente betametasona frente a dexametasona, a todas las madres con parto prematuro entre las 24- 34 semanas en 2 dosis de 12 mg vía I.m, separadas por 24 horas. <sup>(22)</sup>

## **Programa de cribado**

El objetivo de dicho programa sería detectar, dentro del gran número de pretérminos con riesgo de ROP, a aquellos que requerirán tratamiento. Así como el seguimiento para evitar secuelas.

Gracias a un programa de este tipo, la incidencia y la gravedad de la ROP disminuirían.

Como *recomendaciones* se establecen las siguientes:

- Informar, de manera oral y escrita a los padres, antes de la primera exploración.
- Contar con un protocolo escrito
- Que el trabajo conjunto de un neonatólogo con un oftalmólogo permita revisar y analizar periódicamente los criterios de cribado y tratamiento.
- Evaluar el cumplimiento del cribado mediante un sistema específico
- Existencia un plan de traslado, alta y seguimiento de los pacientes.

Los hallazgos serán registrados por un oftalmólogo sobre el esquema presentado anteriormente, perteneciente a la clasificación internacional por afectación de zonas y

extensiones horarias del international Committtee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. (ICROP)

### *Indicaciones*

Como criterios consensuados:

- RN con peso al nacimiento menor o igual a 1500 gr o EG menor o igual a 32 semanas. Realizando la primera exploración antes del alta hospitalaria.
- Valoración individual por parte del neonatólogo a los RN mayores de 32 semanas o con un peso al nacimiento entre 1500-2000 g y un curso clínico inestable (soporte cardiorrespiratorio o alto riesgo).

### *Procedimiento*

1. Dilatación pupilar: con colirio de ciclopentolato al 0,5% y de fenilefrina al 2,5%, una gota cada 30 min; es necesario repetir 2–3 dosis. Importante tener en cuenta los efectos secundarios sistémicos de los colirios: hipotensión, apneas, bradicardias...
2. Analgesia:
  - a. Anidamiento y contención
  - b. Paracetamol, una dosis de 15 mg/kg 30 min antes de la exploración
  - c. Sacarosa administrada dos minutos antes de la exploración, se suele añadir al chupete o tetina.
  - d. Colirio anestésico de oxibuprocaina, una gota antes de la exploración.
  - e. Lubricación de la córnea con suero fisiológico.
  - f. Tras la exploración mantener medidas de bienestar en las 8-12 horas siguientes.
3. Exploración: en la medida de lo posible, esta debe ser realizada por un oftalmólogo experimentado, tras amplia dilatación pupilar y con uso de especulo e indentor escleral neonatal desechable por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se debería visualizar toda la retina
4. Registro de la exploración. <sup>(22)</sup>



### *Intervalo entre controles*

Indicado por el oftalmólogo, como norma general sería:

1. Una semana o menos:
  - Estadio 1 o 2 de ROP en zona I.
  - Estadio 3 de ROP en zona III.
  - Cualquier enfermedad plus o pre plus.
2. Una a 2 semanas:
  - Vascularización inmadura en zona I (no ROP).
  - Estadio 2 de ROP en zona II,
  - Y regresión ROP en zona I
3. Dos semanas:
  - Estadio uno de ROP en zona II,
  - Y regresión de ROP en zona II.
4. Dos a 3 semanas:
  - Vascularización inmadura en zona II (no ROP);
  - Estadio 2 o 3 de ROP en zona III,
  - Y regresión de ROP en zona III.

### *Limitaciones del cribado y perspectivas de futuro*

La oftalmoscopia indirecta es el principal método diagnóstico de la ROP, y presenta ciertas limitaciones. Las interpretaciones del examinador son transcritas a hojas de exploración oftalmológica donde se presume correcta sin posibilidad de ser revisada. Así mismo, otra restricción es el hecho de que se requieren oftalmólogos entrenados para la realización de la técnica y la escasez de los mismos es cada vez mayor. Como consecuencia, un gran número de oftalmólogos no entrenados están al mando de la realización del cribado. Por esta razón, en Diciembre de 2013 se propone un estudio comparativo de la eficacia del cribado de la ROP mediante oftalmoscopia indirecta con el análisis de retinografías obtenidas a través de la cámara de campo amplio RetCam3.

Respecto a los resultados de dicho estudio, se confirma la eficacia de la cámara de campo amplio RetCam3 a través de imágenes obtenidas por personal entrenado. Así mismo, se demuestra la viabilidad de la telemedicina en el diagnóstico de ROP. Se reconocen de la misma manera limitaciones en cuanto al volumen de la muestra y otros parámetros.

### *Futuro del cribado*

#### **Algoritmo de WINROP**

Es un algoritmo para detectar a aquellos infantes con riesgo de desarrollo de ROP severa. Se basa en la medida mensual del peso corporal y los niveles de IGF1 en suero desde el nacimiento hasta la edad gestacional de 36 semanas. Actualmente se está testando en muchos estudios multicéntricos a nivel internacional para validar su uso como herramienta de screening.



### **Valores de IGF1**

Así mismo, la medición de los valores de IGF1, fuera del algoritmo anterior, también probó ser útil en la identificación de prematuros con riesgo de desarrollo de ROP.

### **Niveles plasmáticos de E-selectina**

Los niveles elevados se encuentran en relación con la ROP, por tanto, una escala que incluyera la edad gestacional y la relacionara con dichos niveles, podría ser útil para el screening de la ROP. <sup>(24)</sup>

## **TRATAMIENTO**

---

Está indicado a partir de la retinopatía umbral, que se define como una retinopatía en estadio 3 con presencia de enfermedad plus en zona I o II y que se extiende al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas. Y se subdivide en:

- Tratable activamente o tipo 1:
  - Zona I, cualquier grado con enfermedad plus o grado 3 sin enfermedad plus
  - Zona II: grados 2 o 3 con enfermedad plus
- Tipo observacional o tipo 2:
  - Zona I : grados 1 o 2 sin enfermedad plus
  - Zona II: grado 3 sin enfermedad plus

### **Tratamiento convencional**

- Crioterapia: está en desuso, consiste en una quemadura en la retina mediante frío aplicado a través de la esclera. Suele reservarse para casos de ROP agresivas que requieran tratamiento urgente y no se disponga de láser de diodo.
- Laserterapia: fotocoagulación en la retina a través de la aplicación de un láser de diodo. Es el protocolo de elección, ya que permite convertir el medio hipóxico de la retina en anóxico, por tanto se reduce el estímulo para la formación de nuevos vasos y por tanto, de progresión de la enfermedad. Pero tiene inconvenientes: a largo plazo reduce el campo visual y puede causar miopía.

### **Nuevos tratamientos farmacológicos para la ROP**

- *Anti VEGF:*

El mecanismo consistiría en inhibir al factor VEGF, encargado de completar vascularización tardía de la retina de manera incorrecta, así pues, se evitaría dicha acción. Recientemente, numerosos anti VEGF están siendo evaluados y prometen ser una modalidad de terapia para varios estadios de ROP. En concreto, el más usado es

Bevacizumab, y la perspectiva futura sugiere que será este compuesto en monoterapia el futuro del tratamiento de la ROP en casos seleccionados. Otros estudios comparan la eficacia por separado del anti VEGF vs anti VEGF + laserterapia, resultando favorables para la segunda combinación.

Si la eficacia y la seguridad son validadas, los anti VEGF intravítreos podrían llegar a ser el tratamiento de primera elección, reemplazando a la laserterapia en zonas y estadios concretos de ROP (estadio 3, zona I). Así mismo, también debe considerarse su papel adyuvante en la administración de láser.

Por otro lado, se han publicado estudios que hablan acerca de las complicaciones y efectos secundarios causados por el tratamiento, del tipo sistémicos sobre todo, debido a la alteración de la permeabilidad de la barrera retiniana de muchos prematuros. Otro de los problemas es el de las recurrencias tardías, unas 19 semanas posteriores al tratamiento, lo cual requiere un seguimiento a largo plazo del tratamiento.

La conclusión final respecto a este posible tratamiento es que, para ser instaurado, se requieren todavía múltiples estudios acerca de su eficacia y seguridad.

- *Propanolol*

Es una de las propuestas más novedosas como posible tratamiento de la ROP. Todavía en estudio, el propanolol actuaría suprimiendo los niveles de VEGF, frenando así el desarrollo de neovasos.

No obstante, efectos sistémicos del tipo bradicardia, hipotensión o broncoespasmo, limitan su uso.

- *IGF1*

El IGF1 actúa como factor permisivo del VEGF. Según varios estudios, las cifras de IGF1 están significativamente elevadas en los prematuros que no desarrollaron ROP en comparación con aquellos que si lo hicieron, que permanecen largos periodos con cifras bajas de IGF1, coincidiendo con el postparto. La idea es por tanto, administrar IGF1 de manera temprana para evitar la obliteración de los vasos, de cara a evitar el desarrollo de la primera fase de ROP. <sup>(25,26,27)</sup>

## CASO CLÍNICO

---

Recién nacido prematuro de 24 + 5 semanas de EG, que ingresa en Neonatología por prematuridad.

### **Antecedentes familiares e historia gestacional:**

Madre de 25 años, sana con antecedentes de una interrupción voluntaria del embarazo y un embarazo ectópico en 2012. Tercera gestación, primer parto. Grupo sanguíneo, 0+. Test de Coombs indirecto fue negativo. Las serologías sobre infección crónica fueron negativas. La Ecografía del primer trimestre fue normal. En la semana 20 sufre una amenaza de parto prematuro, resuelta con cerclaje cervical. A la semana 21+4 se produce rotura prematura de membranas, para la cual recibe tratamiento antibiótico. A partir de la semana 24 se procede a la maduración pulmonar con corticoide, y a la 24+5 se ingresa con dinámica de parto y sospecha de coriomnionitis. Tras comprobar buena dinámica fetal, presentación podálica y oligoamnios, se decidió cesárea electiva, previa administración de sulfato de magnesio.

### **Periodo Neonatal inmediato:**

Recién nacido varón, con edad gestacional de 24+5 semanas. Parto mediante cesárea electiva, oligoamnios. Test de Apgar: 5/8, . Se precisa de reanimación con O<sub>2</sub>, así como de intubación ante los signos de dificultad respiratoria.

### **Exploración física:**

Peso al nacimiento: 770 g (P50-P75), longitud de 32.5 cm (P25-P50), perímetro cefálico: 22.6 cm (P25-P50), frecuencia cardíaca: 147 lpm, frecuencia respiratoria: 60 r/min, T<sup>a</sup> axilar: 34.5 °C, y tensión arterial: 59/21.

Aspecto de inmadurez, pletórico, normocéfalo. Párpados fusionados. Tórax normoconfigurado, ventilación mecánica, hipoventilación de ambos campos y planos. A la auscultación cardíaca, ritmo embriocardíaco, sin soplos. A la exploración abdominal: igual nivel que tórax, no se palpan visceromegalias. Cordón umbilical con dos arterias y una vena. Genitales: masculinos, no se insinúan bolsas escrotales, hipotonía generalizada.

### **Evolución clínica durante el ingreso:**

#### **- Respiratorio:**

Al ingreso se administra una primera dosis de surfactante.. Ante la falta de respuesta a dicha medicación y la ventilación convencional se procede a ventilación de alta frecuencia y a dos dosis más de surfactante. A partir del tercer día se estabiliza la función respiratoria con ventilación mecánica convencional y FiO<sub>2</sub> de 0.21.

### - *Hemodinámico*

Al ingreso se canaliza vía umbilical y se procede a la administración de cefotaxima y ampicilina por riesgo infeccioso. Se administra suero glucosado al 10 %, además de NaCl y aminoácidos

Esa misma madrugada se objetiva inestabilidad hemodinámica y anuria con cifras de TA de 62/40- 42/20, FC de 139 lpm y Gasometría con pH de 7.20, pcO2: 56 mmHg, bicarbonato de 17.9 y lactato de 4.6 mml/L necesitando la administración de drogas vasoactivas: dopamina y dobutamina.

A las 48 horas de vida, comienza con hiperglucemias, por tanto, se pauta bomba de insulina durante 7 días.

### - *Neurológico*

A las 48 horas comienza con convulsiones clónicas generalizadas, que coinciden con hipernatremia. Se instaura tratamiento anticomitial con fenobarbital.

Durante los siguientes días, se repiten episodios convulsivos que se van controlando con diazepam, fenobarbital y hasta ácido valproico, al tercer día de vida, llega a presentar status. Posteriormente se pasa a fenitoína como tratamiento de mantenimiento y diazepam de rescate. El día 10 se decide la suspensión de fenitoína y se pauta de nuevo fenobarbital, no repitiéndose las crisis.

La ecografía transfontanelar muestra buena simetría del sistema ventricular, sin imágenes focales ecográficamente valorables.

### - *Digestivo*

A las 18 horas de vida se inicia nutrición parenteral total y progresivamente alimentación enteral mínima, con leche materna, suspendida a las horas por ausencia de peristaltismo abdominal. Eliminación del meconio a las horas de vida, durante la evolución ha ido eliminando cada 24-48 horas.

Se reintroduce alimentación enteral a los 2 días, pero ante empeoramiento del estado general, se decide volver a suspender y comenzar con una primera dosis de teicoplanina. Así mismo, recibe transfusión de plasma y varios enemas.

A los 6 días de vida, se reanuda la alimentación enteral con leche materna. Durante los siguientes días esta se mantiene en una pauta cada tres horas junto a la nutrición parenteral hasta la madrugada del día 15, a las 5 am, en la que avisan por distensión abdominal y no diuresis.

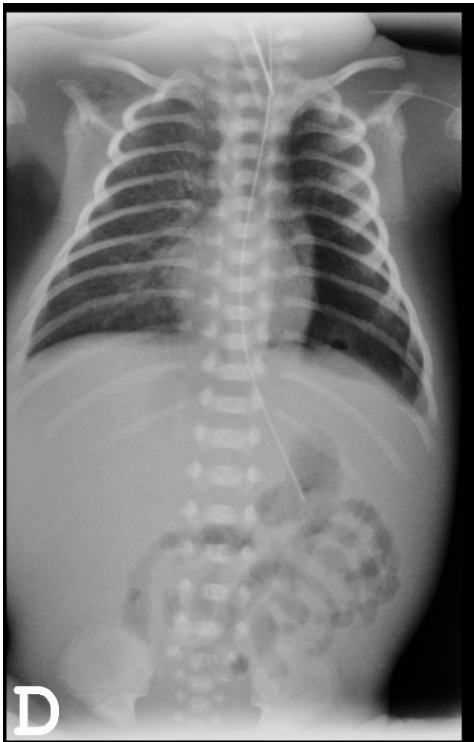
A la exploración presenta un abdomen distendido, peristaltismo ausente y mala coloración de la superficie abdominal. Se pauta vancomicina y plasma y se sube la dosis de dopamina.

Durante el turno de mañana, sigue sin objetivarse diuresis, presenta unas constantes de TA 65/13, frecuencia cardíaca de 120, saturación al 100 % acoplado a respirador.

A la exploración física se aprecia afectación del estado general y palidez cutánea mucosa, así como color violáceo abdominal. Se objetiva edema de extremidades y en zonas declives. Abdomen distendido y peristaltismo abolido. Se aspiran secreciones biliosas de SNG, se suspende nutrición enteral y parenteral y se procede a una transfusión de concentrado de hematíes y plasma.

En las pruebas complementarias realizadas:

En la analítica presenta leucocitosis con desviación a la izquierda y anemia con hemoglobina de 9.7 g/ dl. , Se realiza una radiografía abdominal anteroposterior durante la madrugada, y en proyección lateral en la mañana, para probar la presencia de aire extraluminal, donde se muestra una vesícula biliar distendida y con pequeño nivel de bilis ecogénica y se informa como escasa neumatización intestinal.



En la ecografía abdominal se evidencia la presencia de líquido peritoneal con contenido hipoeoico, se realiza por tanto, paracentesis donde se obtiene un líquido de aspecto biliar, que puede tratarse también de meconio.

Se decide traslado al Hospital Materno Infantil Miguel Servet para tratamiento de enterocolitis necrotizante.

## **Hospital Infantil**

### **Evolución durante el ingreso:**

#### **- Hemodinámica**

A su ingreso presenta shock refractario al tratamiento, a pesar de la perfusión de dopamina, dobutamina y adrenalina, por lo que se decide tratamiento de rescate con hidrocortisona, con respuesta favorable. Tras recuperación en los días siguientes vuelve a presentar hipotensión arterial e inestabilidad, por lo que se decide mantener el tratamiento con hidrocortisona hasta 15 días más tarde.

Se objetiva persistencia del Ductus arterioso, con shunt I-D, valorado en múltiples ocasiones por cardiología y tratado en un principio con paracetamol. Dado que no existe respuesta al tratamiento médico y el Ductus es ya hemodinámicamente significativo, se decide programar intervención quirúrgica. El día 25 se procede al cierre quirúrgico del Ductus, sin incidencias.

#### **- Respiratoria**

A su ingreso se conecta a respirador en modalidad A/C + VG, precisando asistencia respiratoria que se incrementa en relación al ductus permeable. A los 26 días de vida se extuba, dejando en modalidad CPAP nasal, intercalando intentos de desconexión que acaban en necesidad de re-intubar por episodios de apnea recurrente. La extubación de forma definitiva tiene lugar dos días más tarde, al mes y medio del ingreso. Así mismo, se le administró cafeína para la prevención de las apneas del prematuro. A los 62 días de vida se retira el soporte ventilatorio no invasivo y al alta no precisa de O2 suplementario.

#### **- Digestiva**

El mismo día de su ingreso, ante distensión abdominal de rápida instauración y coloración violácea de la pared abdominal, se sospecha cuadro de enterocolitis necrotizante. En la Radiografía no se aprecian signos de neumoperitoneo y a la exploración presenta silencio abdominal en hemiabdomen derecho. Dada la inestabilidad clínica, se decide drenaje peritoneal urgente en la UCI. Se decide instauración de dieta parenteral total, sonda nasogástrica abierta de descarga y terapia antibiótica con triple terapia.

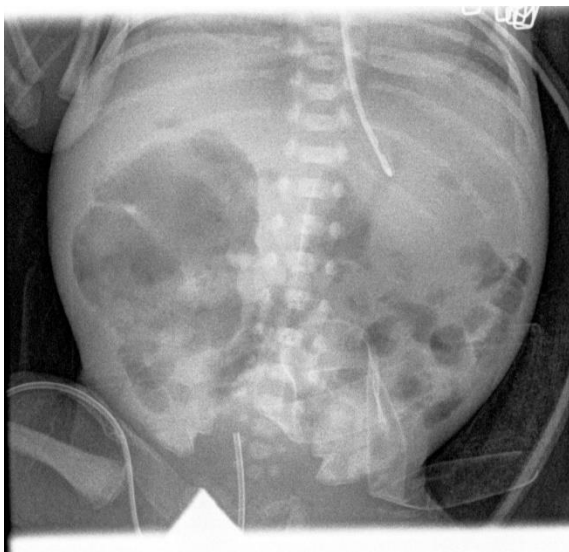
Al séptimo día de nutrición parenteral total, se objetiva mejoría abdominal respecto a los días previos, en los que persistía coloración violácea y ausencia de peristaltismo. El día de la intervención del Ductus, presenta abdomen blando en flanco izquierdo y salida hemática por el drenaje tipo Penrose.

La cirugía del cierre del Ductus es bien tolerada y no se presentan incidencias, hasta el día 26, durante el postoperatorio donde se objetiva un abdomen algo más distendido, y

con mal color, que crepita en flanco derecho y con notable aumento del líquido a través del drenaje.

En la primera radiografía abdominal que se realiza no se evidencia neumoperitoneo, pero si algo de gas en las asas. Posteriormente, a las 18 h, se repite la radiografía, esta vez, con mesa plana y en decúbito lateral, en busca del neumoperitoneo, y efectivamente, se evidencia el mismo, por lo que se decide intervención quirúrgica urgente.

Pruebas complementarias, radiografías abdominales en AP y lateral:



Respecto a la intervención quirúrgica. Se realiza una laparotomía media infra supra umbilical, se evidencia abundante líquido libre con meconio en cavidad peritoneal a predominio de lado derecho, formando plastrón con asas de intestino delgado, íleon terminal, vesícula biliar, ciego y apéndice cecal. Se evidencia perforación a unos 7 cm de válvula ileocecal, además de zonas parcheadas compatibles con ECN. Se reseca 14 cm de íleon terminal, incluyendo perforación y zona parcheada, dejando derivación tipo ileostomía. Se procede al lavado de cavidad peritoneal y al cierre de zona de drenaje.

El post operatorio pasa sin incidencias significativas. Cirugía lo valora y describe una ileostomía funcionante. Con 30 días de vida, y tras valoración, se inicia tolerancia de nutrición enteral. Los días siguientes hay tolerancia a la alimentación enteral, y en la radiografía de hay ausencia de líquido libre peritoneal.

De cara al alta se realiza a día 1/09 un enema opaco para valorar la posible obstrucción de las asas intestinales, donde se objetiva un marco cólico con buen paso de contraste hasta ampolla rectal. Hay una disminución del calibre de todo el marco cólico secundario al desuso. No se evidencian zonas de estenosis focal.

A los 92 días de vida se decide el alta, con un peso de 2.170 kg. Posteriormente, a los 5 meses de vida, se ingresa para cierre de ileostomía, mediante anastomosis término terminal. No hay ninguna incidencia intraoperatoria, y se procede al alta con un peso de 3.5 kg.

- **Oftalmológica**

Se procede a la revisión de retinopatía del prematuro, y se objetiva la presencia de retinopatía en estadio 3 en zona II con congestión vascular periférica. Se realiza por tanto, láser diodo.

## DIAGNÓSTICOS

---

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| - <b>Prematuro inmaduro (&lt;28 semanas)</b> | - Perforación intestinal    |
| - Prematuro con peso 750-999 gr              | - Hipotensión arterial      |
| - Riesgo infección- rotura prematura         | - Insuficiencia renal aguda |
| - Apgar 1 minuto: 4-7                        | - Acidosis metabólica       |
| - Membrana hialina                           | - Anemia del prematuro      |
| - Ductus arterioso persistente               | - Trombopenia               |
| - Enterocolitis necrotizante                 | - Hiperglucemia             |
|  | - Hiponatremia              |
|  | - Displasia broncopulmonar  |

### Recomendaciones y controles al alta

Se recomienda lactancia materna y/o fórmula de prematuro de 50 a 60 ml por toma sin forzar. Vitamina D3 y glutaferro. Cuidados de ileostomía. Respecto a la vacunación, durante el ingreso le fue administrada la primera dosis de la vacuna VHB, seguir pauta.

Se cita también para revisión oftalmológica y se indica citarse con el Centro de salud así como con las consultas de Neonatología del Hospital Clínico.



## CONCLUSIONES

---

A lo largo de estas páginas se ha hecho un trabajo de revisión de las patologías más prevalentes que acompañan al recién nacido prematuro.

Para ello, se eligió un caso clínico que ilustrara, a través de un pretérmino con una edad gestacional de 24 +5 semanas, los principales problemas en diferentes sistemas que afectan al prematuro. Fueron múltiples las complicaciones relacionadas con la prematuridad que sobrellevó este paciente. A través de estas páginas se focalizó la atención en el cuadro de enterocolitis necrotizante, por ser la más llamativa e importante, así como la retinopatía, desarrollando por tanto una complicación temprana (hasta 15 días post nacimiento) y una tardía (pasados 15 días).

En el plano de lo respiratorio, la baja edad gestacional determina una carencia casi total de surfactante, y el desarrollo con ello de la enfermedad de la membrana hialina. Además, el largo ingreso más la necesidad de O<sub>2</sub> de manera prolongada, contribuyen al diagnóstico de displasia broncopulmonar.

Lo mismo ocurre con la patología cardíaca, representada por la persistencia del Ductus arterioso, también presente en nuestro paciente.

Respecto al plano neurológico, gracias al seguimiento mediante ecografías transfontanelares se puede hacer un despistaje del riesgo hemorrágico. En nuestro caso, estas no mostraron signos que sugirieran lesiones ni sangrado a lo largo de los diferentes controles.

Ocurre de manera parecida con el cribado de la retinopatía, un buen seguimiento, mediante la realización de fondos de ojo, permite establecer un diagnóstico y tratamiento temprano. En el prematuro estudiado, se desarrolló esta entidad a lo largo del ingreso, relacionada probablemente con los requerimientos de O<sub>2</sub> y su baja edad gestacional. Tras el tratamiento con láser se programaron las consultas pertinentes para seguimiento de la evolución.

Y por último, el cuadro digestivo de enterocolitis necrotizante, el más temido por su elevada morbimortalidad.

De manera general, nos encontramos ante un niño “paciente tipo” de enterocolitis: gran prematuro, con alimentación enteral (a pesar de que esta llega a retirarse en varias ocasiones por sospecha del cuadro) además de una muy probable mala colonización bacteriana, acompañada de isquemia intestinal.

En nuestro caso, se objetivan tanto signos clínicos como radiológicos típicos de un cuadro de enterocolitis. Conforme avanzan los signos clínicos (distensión, mala coloración abdominal, ausencia de peristaltismo...) así lo hacen los radiológicos

(comienzan con dilatación intestinal, líquido libre en el peritoneo, neumatosis intestinal... hasta llegar al neumoperitoneo, indicativo de perforación).

Así mismo, se lleva a cabo un manejo correcto del cuadro, pues se sigue el tratamiento médico mencionado anteriormente, optando además por la instauración de drenaje peritoneal, dada la inestabilidad del paciente.

A pesar de que no se ha mostrado superioridad respecto a la técnica del drenaje peritoneal en comparación con la laparotomía, parece sensato optar por la primera en un cuadro de inestabilidad hemodinámica, todavía sin perforación intestinal, para intentar evitar una intervención quirúrgica de ese calibre en un prematuro.

Finalmente, durante la evolución, los signos radiológicos indican claramente una perforación intestinal, lo que obliga a la realización de una cirugía de resección de los segmentos afectados. De aquí se demuestra que, efectivamente, el papel del drenaje peritoneal como estabilizador no excluye una futura cirugía, y que la enterocolitis necrotizante es un cuadro difícil de frenar.

Respecto a las técnicas emergentes en la prevención y tratamiento del cuadro, como se ha demostrado en la práctica clínica, tiene que pasar todavía un tiempo para que estos avances formen parte del día a día.

Todas las complicaciones anteriormente nombradas determinarán una serie de secuelas y problemas que dificultarán el desarrollo normal del niño. Por tanto, hacer hincapié en el seguimiento estrecho así como en el correcto manejo multidisciplinar, combinado con técnicas de rehabilitación es fundamental a la hora de potenciar un correcto crecimiento y desarrollo en niños con complicaciones relacionadas con la prematuridad.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rellan S, García C, Aragón M. El recién nacido prematuro. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. [Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)] [Consultado: 21/03/2016]
2. Alarcón A. Prematuridad. En Tratado de Pediatría. M. Cruz. 11ª Ed. Vol 1 Ed Ergon Madrid 2014.vol 1: p.162-172.
3. Waldemar A. Prematuridad. Nelson. Textbook of Pediatrics. 19a ed. Kliegman RM AA, editor. Saunders Elsevier; 2012: p. 582-590.
4. Demestre X. , Raspall F. Enterocolitis necrosante. 2008; [Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>] [Consultado: 21/03/2016]
5. Fernández Jiménez I, De las Cuevas Terán I. Protocolos de Neonatología. Enterocolitis necrotizante neonatal. Bol pediatría [Internet]. 2009; 46: p.172–178. [Disponible en: [http://www.sccalp.org/boletin/46\\_supl1/BolPediatr2006\\_46\\_supl1\\_172-178.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_172-178.pdf)] [Consultado 21/03/2016]
6. Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: Update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. Korean J Pediatr. 2014;57(12):505–513.
7. Caplan MS, Jilling T. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. Neoreviews 2001;2 (5) : p.103–109. [Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/2/5/e103>] [Consultado: 26/03/2016]
8. Enterocolitis necrosante. Gomella. Neonatología: manejo básico, procedimientos, problemas en la guardia, enfermedades, fármacos. Ed. Médica. 2006. p. 801.
9. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. 2015;4 (0). [Disponible en: <http://f1000research.com/articles/4-1373/v1>] [Consultado: 26/03/2016]
10. Sharma R, Hudak M. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. Clin Perinatol. 2013;40 (1): p.27–51. [Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/23415262>] [Consultado: 26/03/2016]
11. Zornoza M, Peláez D, Romero R, Corona C, Tardáguila A, Rojo R, et al. Papel del drenaje peritoneal en la enterocolitis necrotizante de prematuros críticos de bajo peso. Cir Pediatr. 2011;1977(1):146–150.
12. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer LR, Villamizar E, Rescorla FJ. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: The “clip and drop-back” technique. In: Journal of Pediatric Surgery. 1996. p. 542–545.
13. Pang KKY, Chao NSY, Wong BPY, Leung MWY, Liu KKW. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: A single centre experience. Vol. 22, Eur J Pediatr Surg. 2012. p. 85–90.

14. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*. 2013;364(3): p.255–264.
15. Patole S, Keil AD, Chang A, Nathan E, Doherty D, Simmer K, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* M-16V supplementation on fecal bifidobacteria in preterm neonates - A randomised double blind placebo controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(3):1-8
16. Terrin G., Scipione A., De Curtis M., “Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis,” *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 543765, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/543765
17. Zani A, Eaton S, Leon FF, Malerba A, Hall NJ, De Coppi P, et al. Captopril reduces the severity of bowel damage in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):308–314.
18. Wei J, Besner GE. M1 to M2 macrophage polarization in heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor therapy for necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2015;197(1):126–38. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913486> ] [Consultado: 28/03/2016]
19. Lu J, Pierce M, Franklin A, Jilling T, Stafforini DM, Caplan M. Dual roles of endogenous platelet-activating factor acetylhydrolase in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2010;68(3):225–230.
20. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol*. 2012; (Table 1) :562594. [Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3444861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> ]
21. Longueira C, Perapoch J, Mart N. Retinopatía de la prematuridad. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. [Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf> ] [Consultado: 30/03/2016]
22. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr*. 2009;71(6):514–523.
23. Moral Pumarega MT, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, Tejada Palacios P, Caserío Carbonero S. Cribado de la retinopatía de la prematuridad en las unidades neonatales españolas. *An Pediatr*. 2008;69 (6):548–556.
24. Navarro-Blanco C, Peralta-Calvo J, Pastora-Salvador N, Álvarez-Rementería L, Chamorro E, Sánchez-Ramos C. Fiabilidad en el cribado de la retinopatía del prematuro mediante el análisis de retinografías. *An Pediatr*. 2014;81(3):149–154.
25. Shah PK. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):35. [Disponible en: <http://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v5/i1/35.htm> ] [Consultado: 30/03/2016]

26. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. Elsevier; 2016; p.1–14. [Disponible en <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000515001962> ] [Consultado: 08/04/2016]
27. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pschl EM, Wackernagel W, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2015; 10(6): 1–16.