

# Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles

V. Núñez Cerezo<sup>1</sup>, M. Romo Muñoz<sup>1</sup>, J.L. Encinas<sup>1</sup>, M. Dore Reyes<sup>1</sup>, P. Triana Junco<sup>1</sup>, A. Vilanova Sánchez<sup>1</sup>, A. Sánchez Galán<sup>1</sup>, M. Gómez Cervantes<sup>1</sup>, J. Jiménez Gómez<sup>1</sup>, M.D. Elorza Fernández<sup>2</sup>, L. Martínez Martínez<sup>1</sup>, M. López Santamaría<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## RESUMEN

**Objetivos.** Identificar factores perinatales que favorezcan el desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

**Métodos.** Estudio de casos y controles de los recién nacidos (RN) tratados entre 2014-2015. Se evaluaron factores de riesgo materno-fetal (fiebre, corioamnionitis, cultivos rectovaginales y sufrimiento intrauterino) y neonatales (edad gestacional, canalización de vasos umbilicales, hemocultivos, sepsis, nutrición y probióticos) y su asociación a la ECN. Estudiamos también la existencia de tratamiento antibiótico y antifúngico intravenoso previo al cuadro de ECN. Se estimó la *odds ratio* con un nivel de significación  $p < 0,05$ .

**Resultados.** Se analizaron 500 neonatos: 44 ECN y 456 controles. En el análisis univariante ninguno de los factores de riesgo maternos se relacionó con el desarrollo de ECN. No se encontraron diferencias significativas en los RN que recibieron alimentación enteral o probióticos. Los RN con sufrimiento fetal y los diagnosticados de sepsis precoz presentaron mayor riesgo de desarrollo de ECN ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusión.** La pérdida de bienestar fetal y la sepsis precoz favorecen el desarrollo de ECN, que también parece aumentar con el uso de antibioterapia sistémica así como el tratamiento antifúngico profiláctico para las infecciones de catéter o intubaciones orotraqueales prolongadas.

**PALABRAS CLAVE:** Enterocolitis necrotizante; Antibiótico; Antifúngico.

## PERINATAL FACTORS FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS (NEC). A CASE-CONTROL STUDY

### ABSTRACT

**Aim of the study.** The aim of this study is to identify potential perinatal risk or protective factors associated with NEC.

**Materials and methods.** Single-center, retrospective case-control study of newborns admitted to the neonatal intensive care unit with NEC from 2014 to 2015. Clinical charts were reviewed recording maternal

factors (fever, positive recto-vaginal swab and signs of corioamnionitis or fetal distress), and neonatal factors analyzed were: birth-weight and weeks gestation, umbilical vessel catheterization, time of enteral feedings and the use of probiotics, antibiotics and antifungal agents. Cases and controls were matched for all of these factors. Parametric tests were used for statistical analysis and  $p \leq 0.05$  deemed significant.

**Results.** We analyzed 500 newborns of which 44 developed NEC (cases) and 456 controls. Univariate analysis did not identify any maternal risk factors for NEC. We did not find statistical differences between patients either time of enteral feedings or probiotics. Nevertheless, patients with signs of fetal distress and early sepsis had a higher risk of NEC ( $p \leq 0.0001$ ).

**Conclusions.** Infants with history of fetal distress and signs of early sepsis are at a higher risk of NEC. The use of prophylactic catheter infection or orotracheal intubation with antifungal treatment seemed to elevate the incidence of NEC. However, antibiotic treatment couldn't be demonstrated to increase the risk of NEC.

**KEY WORDS:** Necrotizing enterocolitis; Antibiotic; Antifungal.

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en los recién nacidos, llegando incluso hasta el 25%. Además, asocia gran morbilidad, siendo necesarias múltiples intervenciones quirúrgicas que pueden desembocar en un síndrome de intestino corto y la necesidad de un trasplante, una alimentación parenteral prolongada, infecciones de catéteres centrales y bacteriemias.

Se han demostrado diversos factores de riesgo asociados a la ECN, especialmente la prematuridad y el bajo peso (hasta el 90% de los casos), con una incidencia del 7% en los recién nacidos de muy bajo peso para la edad gestacional (*very low birth weight*, VLBW)<sup>(1-3)</sup>. Otro de los factores implicados en la patogenia es la barrera intestinal, aunque la fisiopatología no es completamente clara<sup>(1)</sup>. Parece existir una inmadurez de la misma y un enterocito que no regula completamente la penetración de los microorganismos patógenos. Todo ello, asociado a una respuesta inmunitaria pobre puede incrementar el índice de apoptosis y producir un sobrecrecimiento bacteriano.

**Correspondencia:** Dra. Vanesa Núñez Cerezo. Servicio de Cirugía Pediátrica. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid  
vanesa.nunez.cerezo@gmail.com

Trabajo presentado en el LV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica celebrado en Oviedo en Mayo de 2016

Recibido: Mayo 2016 Aceptado: Agosto 2017

Nuestro objetivo principal es identificar factores de riesgo para el desarrollo de ECN e investigar si la administración de antibioterapia intravenosa en el recién nacido previene su desarrollo. Los objetivos secundarios son identificar si existe asociación entre la presentación de ECN y factores de riesgo maternos o perinatales, como la administración preventiva de tratamiento antifúngico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de casos y controles de los recién nacidos (RN) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) entre los años 2014-2015. Dado que en la UCIN el número de casos de ECN al año es de 20-30 casos de entre 750 pacientes ingresados en la unidad, se incluyeron en el estudio 500 pacientes, 44 casos y 456 controles, quedando cada caso asociado a 10 controles. Todos los pacientes se clasificaron según la edad gestacional en tres grupos: < 30 semanas, 30-36 semanas, > 36 semanas. Los pacientes casos fueron recién nacidos que desarrollaron ECN (estadio Bell  $\geq$  IIA) durante su ingreso hospitalario y los controles, recién nacidos sin diagnóstico de ECN que recibieron tratamiento antibiótico intravenoso por sospecha de infección de origen no gastrointestinal.

El diagnóstico de enfermedad se estableció como el primer episodio de clínica gastrointestinal (deposiciones con sangre, distensión abdominal, dolor abdominal), y/o signos de sepsis y distensión abdominal, todo ello asociado a un diagnóstico radiográfico de neumatosis intestinal, gas en el sistema portal y/o perforación intestinal.

El tratamiento antibiótico empírico que se administró incluía ampicilina asociada a gentamicina en los pacientes con sospecha de sepsis precoz ( $\leq$  72 horas de vida), vancomicina con gentamicina en los casos de sospecha de sepsis tardía ( $\geq$  72 horas de vida), principalmente. Se administró fluconazol intravenoso a aquellos pacientes que presentaron riesgo de infección debido a una intubación prolongada o infección de catéter central.

Los pacientes casos y los controles fueron seleccionados de la revisión de la base de datos, identificando características demográficas, factores maternos (hipertensión arterial asociada al embarazo, infección, cultivo rectovaginal positivo en la gestación, fiebre periparto, leucocitosis, antibioterapia periparto y tipo de gestación), perinatales (edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, sufrimiento fetal, rotura prematura de membranas o corioamnionitis) y neonatales (sospecha sepsis neonatal precoz, canalización vasos umbilicales, ventilación mecánica, cardiopatía, antibioterapia intravenosa, alimentación enteral y tipo, probióticos y hemocultivo).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- No haber recibido tratamiento antibiótico intravenoso.
- Otra patología gastrointestinal: íleo meconial, tapón meconial, enfermedad de Hirschsprung o fibrosis quística.
- Tratamiento quirúrgico de patología neurológica, cardiopulmonar o malformación gastrointestinal.

**Tabla I.** Descripción de las características demográficas de la muestra.

Variable	Casos	Controles	p valor
Edad gestacional			
– < 30 semanas	28 (63,6%)	67 (14,7%)	< 0,0001
– 30-36 semanas	13 (29,5%)	151 (33,1%)	
– > 36 semanas	3 (6,8%)	238 (52,2%)	
Sexo			
– Niño	22 (50%)	250 (54,8%)	NS
– Niña	22 (50%)	206 (45,1%)	
Peso al nacimiento	1.257,1 $\pm$ 526,3	2.414,1 $\pm$ 941	< 0,0001
Tipo de fecundación			
– Natural	35 (79,5%)	398 (87,2%)	NS
– Fecundación <i>in vitro</i>	9 (20,5%)	58 (12,7%)	
Gestación			
– Única	25 (56,8%)	354 (77,6%)	0,002
– Múltiple	19 (43,2%)	102 (22,3%)	

- Asociación de cardiopatía estructural compleja, excepto ductus arterioso persistente, comunicación interauricular o interventricular<sup>(1,2)</sup>.
- Segundo episodio de enterocolitis necrotizante.
- Patología oncológica.

La comparación entre los casos y controles de las características demográficas y clínicas de los factores de riesgo de ECN se realizó primero mediante la prueba de X<sup>2</sup> con una significación  $p \leq 0,05$ . Los datos fueron presentados según la *odds ratio* (OR), y un intervalo de confianza (IC) con un nivel de significación  $p < 0,05$ . Para el estudio estadístico se utilizó el programa *SPSS Statistics* versión 23 (IBM Data System®).

## RESULTADOS

La incidencia de casos fue 8,8%, siendo más frecuente (63,6%) en niños con edad gestacional menor a 30 semanas (30-36 semanas 29,5%, > 36 semanas 6,8%), y sin predilección según el sexo (50% niños, 50% niñas). El peso medio al nacimiento de los casos fue 1.257,1  $\pm$  526,3 g, y en los controles 2.414,1  $\pm$  941 g ( $p \leq 0,002$ ). El 43,2% de las gestaciones gemelares desarrollaron ECN, siendo un factor de riesgo (OR 2,64, IC95% 1,40-4,98). En cambio, no se encontraron diferencias significativas por el tipo de fecundación (natural vs. fecundación *in vitro*) (Tabla I). Fallecieron 19 pacientes (3,8%), cinco de los cuales fueron casos.

En el estudio se incluyeron 9 pacientes con patología cardíaca (casos = 5, y controles = 4), y se identificó que la presencia de cardiopatía suponía un factor de riesgo para ECN (OR 14,5, IC95% 3,74-56,16).

La ECN se desarrolló a los 14,9  $\pm$  2,1 días de vida. En el 72,5% de los casos la ECN se resolvió con tratamiento médico [dieta absoluta, tratamiento antibiótico (ampicilina

**Tabla II. Factores de riesgo estudiados en la serie.**

Variable	Casos	Controles	p valor
Rotura prematura de membranas	0 (0%)	9 (2%)	0,05
Corioamnionitis	15 (34,0%)	119 (26,0%)	NS
Sepsis neonatal precoz	41 (93,2%)	224 (49,1%)	< 0,0001
Canalización vasos umbilicales	25 (56,8%)	90 (19,7%)	< 0,0001
Cardiopatía congénita	5 (11,4%)	4 (1,0%)	< 0,0001
Antibioterapia intravenosa	32 (10,6%)	12 (6,1%)	NS
Antifúngico intravenoso	14 (31,8%)	30 (68,2%)	< 0,0001
Lactancia materna	33 (75,0%)	415 (91,0%)	0,008

y gentamicina) ± antifúngico (fluconazol)], y solo el 25% necesitaron intervención quirúrgica.

El grupo control fue tratado con antibiótico intravenoso debido a la sospecha de sepsis neonatal precoz o presencia de infección y ninguno desarrolló ECN. Los pacientes fueron tratados con distintas pautas antibióticas; la gran mayoría (n = 351), con ampicilina y gentamicina, 43 con ampicilina, gentamicina y cefotaxima. En el resto de pacientes se emplearon otras pautas antibióticas que incluían ampicilina o una cefalosporina de tercera generación y gentamicina o un glicopéptido, principalmente vancomicina junto amikacina. Aunque en el grupo control el tratamiento antibiótico fue heterogéneo, no se encontraron diferencias entre los grupos (p = 0,08). Se asoció fluconazol intravenoso para disminuir el riesgo de candidemia en 14 casos, y 30 controles, identificándolo como factor de riesgo de ECN (OR 5,98, IC95% 2,89-12,37).

Se analizaron distintos factores de riesgo maternos: hipertensión arterial durante el embarazo, cultivo rectovaginal positivo, fiebre periparto, leucocitosis y antibioterapia intraparto. De todos ellos, solo la hipertensión arterial (hipertensión arterial crónica, preeclampsia o síndrome de Hellp) fue un factor de riesgo para el desarrollo de ECN (OR 3,04, IC95% 1,44-6,44). Dentro de los factores de riesgo perinatales, se evaluaron la rotura prematura de membranas junto con la corioamnionitis, sin identificar diferencias significativas entre los grupos. En cambio, el desarrollo de sufrimiento fetal durante el parto se comportó como un factor de riesgo (OR 1,99, IC95% 1,07-3,70) (Tabla II).

Todos los pacientes iniciaron la alimentación enteral en las primeras 48 horas de vida, sin diferencias entre los grupos (p > 0,05). Se comparó la leche materna frente leche de fórmula, y se identificó que es un factor de protector para el desarrollo de ECN (OR 0,34, IC95% 0,14-0,79).

Los pacientes con inestabilidad hemodinámica que requirieron ventilación mecánica invasiva (n = 43 casos (97,7%), y n = 0 controles) presentaron más frecuentemente ECN (p < 0,0001); y el 56,8% de los casos que necesitaron canalización de los vasos umbilicales desarrollaron ECN (OR 5,34, IC95% 2,81-10,12).

Los pacientes que debutaron con clínica de sepsis neonatal precoz presentaron 14,15 veces más riesgo de ECN (IC95% 4,32-46,37). De todos los hemocultivos analizados, fueron positivos el 11,8% (23,7% de los casos y el 9,9% de los controles), presentando estos pacientes mayor riesgo de ECN (OR 4,26, IC95% 2,11-8,63). Ocho pacientes presentaron un hemocultivo con dos o más microorganismos, destacando que solo tres presentaron *S. agalactiae* y uno, *Candida* spp.

## DISCUSIÓN

En la literatura internacional existen múltiples publicaciones de casos y controles que intentan identificar los principales factores de riesgo demográficos y/o clínicos que influyen en el desarrollo de ECN. La prematuridad y el bajo peso al nacimiento se consideran los principales factores de riesgo para su desarrollo, que es inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional<sup>(3-8)</sup>, similar al que presenta nuestro estudio [ $< 30$  semanas n = 28 (63,6%), 30-36 semanas n = 13 (29,5%),  $> 36$  semanas n = 3 (6,8%)]. Zampieri et al.<sup>(4)</sup> describieron una incidencia mayor de ECN en las gestaciones múltiples, que también identificamos en nuestro estudio (p < 0,002). La incidencia en la serie fue 8,8% similar a la que encontramos en países occidentales<sup>(9)</sup>, sin identificar diferencias entre sexos, y con una mortalidad en la serie de 26,3%<sup>(10)</sup>.

En distintos estudios se demuestra que los pacientes con sufrimiento perinatal o los que presentan una cardiopatía tienen mayor riesgo de desarrollar una ECN. Una situación de hipoxia-isquemia asociada a una inmadurez en la regulación del sistema circulatorio intestinal puede desembocar en un daño isquémico debido a un desbalance en la producción de óxido nítrico<sup>(3,7,8,12)</sup>. En nuestra serie también los pacientes que tuvieron sufrimiento fetal presentaron un mayor riesgo de ECN (p < 0,028).

El tipo, el inicio o velocidad de la alimentación enteral tiene una importancia en la etiopatogenia de ECN, sin que el retraso de la misma sea factor protector ya que produce una atrofia y un aumento de la permeabilidad de la mucosa. Se recomienda la administración de leche materna por su composición: las inmunoglobulinas, eritropoyetina, IL-10, factor de crecimiento epidérmico y factor activador de plaquetas acetilhidroxilasa han demostrado que disminuyen la incidencia de ECN<sup>(15)</sup>. Pequeñas cantidades de leche materna tienen efecto trófico y estimulan la función del tracto gastrointestinal, sin aumentar el riesgo de ECN<sup>(14)</sup>, al igual que ocurre nuestra serie (OR 0,34, IC95% 0,14-0,79)<sup>(1)</sup>.

Los pacientes ingresados en las UCIN tienen alto riesgo infeccioso y es frecuente que reciban tratamiento antibiótico intravenoso para evitar bacteriemias. La antibioterapia intravenosa prolongada favorece el desarrollo de sepsis neonatal tardía, sin embargo, no está demostrado un aumento en la incidencia de ECN o de la mortalidad<sup>(17)</sup>. En nuestro grupo, los pacientes que recibieron antibioterapia presentaron mayor riesgo de ECN pero no fue estadísticamente significativo

( $p = 0,08$ ). Otro aspecto relevante en el tratamiento infeccioso es el efecto de la candidiasis invasiva en el gran prematuro, con elevada mortalidad y gran influencia en el desarrollo neurológico. Por todo ello, se administra de manera preventiva terapia antifúngica a todos los pretérminos y portadores de catéteres centrales para evitar la colonización y la candidiasis sistémica invasiva. Healy et al.<sup>(18)</sup> argumentaban que el tratamiento con fluconazol disminuía de manera significativa la candidiasis sistémica, sin producir cepas de *Candida* spp resistentes. En cambio, en una reciente publicación consistente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que compara la administración de fluconazol y placebo, no se identificó menor incidencia de candidiasis invasiva ni mayor mortalidad<sup>(19)</sup> y sí identificó que con tratamiento antifúngico tenían mayor incidencia de perforación intestinal espontánea ( $p = 0,02$ ) aunque no de ECN ( $p = 0,61$ ). En nuestra serie, los pacientes tratados con fluconazol intravenoso tuvieron mayor incidencia de ECN ( $p < 0,0001$ ), y no de perforación intestinal aislada. Actualmente, existe gran controversia en la administración de terapia antifúngica preventiva ante los hallazgos de las últimas publicaciones, por lo que se deberían realizar más estudios aleatorizados en este grupo de pacientes.

Una de las limitaciones que puede presentar el estudio es que, aunque se ha enlazado cada caso con 10 controles, la distribución de la incidencia de casos no es homogénea, ya que es más frecuente en los pacientes con una edad gestacional  $< 30$  semanas<sup>(20)</sup>. Otra de las limitaciones es que no todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento antibiótico. La gran mayoría fueron tratados con fármacos que son efectivos ante microorganismos de transmisión vertical, en la mitad de los pacientes una penicilina, principalmente ampicilina, asociada a gentamicina, y solo en casos con alta sospecha de bacteria multiresistente se asoció vancomicina o meropenem según las indicaciones de las últimas guías acerca del tratamiento con antibioterapia de amplio espectro<sup>(1)</sup>.

Con todo ello, podemos concluir que los pacientes pretérminos y de bajo peso para su edad gestacional tienen mayor riesgo de ECN y que la lactancia materna demostró ser un factor protector. La pérdida de bienestar fetal, la sepsis precoz y el tratamiento antifúngico profiláctico para las infecciones de catéter o intubaciones orotraqueales prolongadas favorecen el desarrollo de ECN. En cambio, no se pudo demostrar que el tratamiento antibiótico aumente el riesgo de ECN.

## BIBLIOGRAFÍA

- Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious Causes of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 133-54.
- Athalye-Jape G, More K, Patole S. Progress in the field of necrotizing enterocolitis- year 2012. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 625-32.
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis. *Lancet*. 2006; 368: 1271-83.
- Zampieri N, Zamboni C, Camoglio FS. Necrotizing enterocolitis in multiple gestations: comparison with singletons. *Minerva Pediatr*. 2012; 64: 1-6.
- Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler B, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Ped Surgery Int*. 2006; 22: 573-80.
- Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Rass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health*. 1997; 87: 2026-31.
- Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzales-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003; 6: 6-23.
- Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980; 96 (3 Pt 1): 447-51.
- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994; 21: 205-18.
- Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002; 16: 342-9.
- Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*. 2003; 23: 278-85.
- Gosche JR, Harris PD, Garrison RN. Age-related differences in intestinal microvascular responses to low flow states in adult a suckling rats. *Am J Physiol*. 1993; 264 (3 Pt 1): G447-53.
- Harris MC. Cytokine elaboration in critically ill infants with bacterial sepsis, necrotizing enterocolitis, or sepsis syndrome: correlation with clinical parameter of inflammation and mortality. *J Pediatr*. 2005; 147: 462-8.
- Lucas A, Cole TJ. Breast Milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-23.
- McGuire W, Anthony MY. Donor human milk vs formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88: F11-4.
- Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011; 159: 720-5.
- Alexander VA, Northrup V, Bizarro MJ. Antibiotic exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr*. 2011; 159: 392-7.
- Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008; 121: 703-10.
- Benjamin DK, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1742-9.
- Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37: 1-4.