



Recuperando el “hilo perdido” en la “madeja” de la enterocolitis necrotizante del recién nacido.

Recovering the “lost thread” in the “skein” of necrotizing enterocolitis of newborn.

Amadeo Zanotti *¹

<https://orcid.org/0009-0007-9263-0390>

1. Servicio de Cirugía Pediátrica, Centro Médico La Costa, Asunción, Paraguay.

Recibido: 6 Julio 2021
Aceptado: 1 Agosto 2021
Publicado: 30 Agosto 2021
Editor: Dr Paúl Astudillo Neira

Membrete bibliográfico:

Zanotti A. Recuperando el “hilo perdido en la “madeja” de la enterocolitis necrotizante del recién nacido. Rev. Ecuat. Pediatría 2021;22(2): Artículo 9:1-6. Doi: 10.52011/0106

Copyright Zanotti A.. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.

DOI:
<https://doi.org/10.52011/0106>

Resumen

Propósito de la revisión: el objetivo de la revisión es delinear la fisiopatología de la Enterocolitis Necrotizante (ECN) clásica del recién nacido, proponer un listado de antecedentes perinatales que definan un grupo de riesgo y establecer parámetros simples y objetivos, que ayuden a establecer un diagnóstico clínico precoz.

Recientes hallazgos: La mortalidad de la Enterocolitis Necrotizante clásica del recién nacido sigue siendo elevada. Aunque la enfermedad tiene varias presentaciones, es única con una única vía de instalación, la hipoperfusión intestinal como agente agresor inicial.

Extracto: La falta de estrategias de prevención y el diagnóstico clínico muy tardío explican la mortalidad elevada de la ECN. Existe una gran confusión sobre el origen de la enfermedad, dando a entender que existen diferentes tipos de ECN, aunque la enfermedad es única, tiene diferentes manifestaciones según las condiciones del recién nacido con una vía común de instalación, la hipoperfusión intestinal como agente agresor inicial. En este artículo se postula que reconocer a la hipoperfusión intestinal como agente agresor inicial, es “encontrar el hilo perdido”, que permitirá desarrollar estrategias de prevención y tratamiento, al identificar los pacientes en riesgo de ECN y lograr el diagnóstico de manera precoz.

Palabras claves: Enterocolitis; Enterocolitis Necrotizante; recién nacido; Recien Nacido Prematuro; Reflejo de inmersión; Endotoxemia; Hemorragia Gastrointestinal.

* Autor para correspondencia.

Abstract

Purpose of the review: The objective of this review is to delineate the pathophysiology of the classic Enterocolitis Necrotizing (ECN) of newborns, propose a list of perinatal antecedents that define a risk group, and establish simple and objective parameters that help to establish an early clinical diagnosis.

Recent findings: The mortality of the classic ECN of newborns is still high. Although the disease has several presentations, it is unique with a single installation route, and intestinal hypoperfusion is the initial offending agent.

Excerpt: The lack of prevention strategies and very late clinical diagnosis explain the high mortality of ECN. There is great confusion about the origin of the disease, implying that there are different types of ECN. Although the disease is unique, it has different manifestations according to the conditions of the newborn with a common route of installation, with intestinal hypoperfusion as an initial assailant agent. This article postulates that recognizing intestinal hypoperfusion as the initial offending agent is “finding the lost thread” that could help in developing prevention and treatment strategies, identifying patients at risk of ECN, and achieving a diagnosis early.

Keywords: Enterocolitis; Enterocolitis, Necrotizing; Infant, Newborn; Infant, Premature; Diving Reflex; Endotoxemia; Gastrointestinal Hemorrhage.

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) del recién nacido, es una afección aguda del intestino adquirida, grave, inflamatoria, infecciosa, potencialmente fatal, cuya evolución está influenciada por las condiciones clínicas del RN. Es la causa más frecuentemente de abdomen agudo en este grupo etáreo, afecta particularmente a los prematuros y conlleva una alta mortalidad con leve disminución a lo largo del tiempo, según la reciente publicación de Han y Knell [1].

La etiopatogenia es aún controvertida [2]. A los postulados actuales sobre la enfermedad los comparamos a una madeja, cuyo “hilo” inicial se ha confundido tanto, que lo consideramos “perdido”. Teorizamos que la enfermedad presenta una vía común de inicio, que es el “reflejo de inmersión” (RdI) [3, 4], con la hipoperfusión mesentérica resultante como agente común de agresión inicial, que al alterar la función de barrera natural de la mucosa intestinal, desencadena una secuencia de eventos fisiopatológicos, hasta llegar a la ECN clásica. Esta vía común de instalación de la enfermedad, es precedida por muchos factores de

riesgo de inducir al “reflejo de inmersión”, cuya presencia identifica a los pacientes en riesgo de enfermedad. Por otra parte, la secuencia de eventos fisiopatológicos presenta manifestaciones clínicas, signos laboratoriales y signos radiológicos, que ordenados adecuadamente, permitirán establecer un diagnóstico clínico más precoz que lo actual.

El reconocimiento de los pacientes “en riesgo” y el establecimiento de un diagnóstico temprano, es el “hilo perdido” que debemos recuperar.

Discusión

Las áreas intestinales más frecuentemente afectadas son el ileon terminal, el ciego y el colon sigmoides [5]. Característicamente, la histopatología muestra una necrosis de la mucosa con pérdida de vellosidades y necrosis hemorrágica con trombosis vascular (isquémica) de la submucosa de la pared intestinal [5-7]. Su fisiopatología, es aún controvertida y con varias teorías inconsistentes en muchos aspectos. Se especula que involucra varios factores como, la prematuridad intestinal, microbiota intestinal alterada, inmadura

capacidad de reacción inmunológica innata o adquirida del RN y el inicio y tipo de alimentación enteral.

Efectos adversos del reflejo de Inmersión

Se propone que la ECN se trata de una secuencia de eventos, desencadenados por la hipoperfusión mesentérica causada por el [Rdl](#) [3-4]. El [Rdl](#) consiste en la contención de la respiración, vasoconstricción y caída de la frecuencia cardíaca en respuesta a la inmersión de la cara al agua fría. Este reflejo ocurre en todos los mamíferos, es fisiológico y de supervivencia. Produce una vasoconstricción periférica, que incluye el área esplácnica, para preservar la irrigación de los órganos vitales y así preservar la vida. Se plantea que este reflejo protector, presenta efectos adversos cuando ocurre en RNs. Los resultados adversos van en relación inversa a las condiciones perinatales del RN y del diámetro de las arterias mesentéricas. La secuencia que desarrolla la hipoperfusión intestinal (leve, moderada o severa), altera y/o lesiona la mucosa intestinal, considerada barrera natural del equilibrio, a lo que sigue la translocación de bacterias y endotoxinas Gram(-), que al atravesar la barrera mucosa, estimulan los receptores TLR-4 de la pared intestinal y estos a su vez inician la cascada inflamatoria de las citoquinas, empeorando la escasa perfusión de la pared intestinal, causando necrosis, perforación, peritonitis y sepsis.

Activación del TLR-4 como consecuencia de lesión de la mucosa

La teoría sostenida por algunos autores [8-9] es que la inflamación resultante de la colonización bacteriana, es la que lesiona la mucosa intestinal. Hackam [6] en su revisión de la fisiopatología desde un contexto histórico, resume: "...cuando el intestino de un prematuro es colonizado por bacterias particularmente Gram (-), la activación de TLR-4 lleva a lesión mucosa, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa, translocación bacteriana, que a su vez causa vasoconstricción, produciendo la necrosis de parte del intestino, que es lo característico de la ECN", dando a entender que la activación de TLR-4, se da por la presencia de ciertas bacterias patógenas en la luz intestinal. Con esta nueva hipótesis es relevante plantear las siguientes preguntas: ¿el TLR-4 es activado solamente por la presencia de bacterias Gram (-) en la luz

intestinal? o es ¿activado cuando el sistema inmunitario entra en contacto con las bacterias y endotoxinas, que atraviesan la mucosa? Según el concepto planteado en este artículo, toda "reacción" se presenta como respuesta a una "acción o agresión" inicial y no en forma espontánea, por lo que se interpreta que el TLR-4 se activa como consecuencia de la lesión mucosa, que permite la translocación.

Factores tradicionales etiopatogénicos agravan el curso de ECN

Los distintos factores considerados etiopatogénicos, en el contexto de esta nueva hipótesis participan no como causales independientes produciendo distintos tipos de ECN, si no que estos factores agravan el curso clínico de los efectos adversos de la hipoperfusión mesentérica causada por el [Rdl](#).

Se reconoce, que la colonización bacteriana múltiple del tracto intestinal del RN, ocurre en todos los RN dentro de las primeras horas de vida [10], independientemente de la condición al nacer y estas bacterias se mantienen en equilibrio, mientras las barreras naturales estén intactas, siempre y cuando no exista lesión de la mucosa.

A pesar que las bacterias disbióticas se encuentran prioritariamente en el intestino distal, no están exclusivamente en intestino grueso. La disbiosis es un factor regional que incluye todo el tracto gastrointestinal. Si la disbacteriosis per sé, se establecería como una causa independiente de un tipo ECN, no se explicaría por qué las áreas intestinales más frecuentemente afectadas son, puntualmente, el íleon terminal, el ciego y el colon sigmoide. Pero, considerando que estas áreas anatómicas, son territorios de irrigación de las ramas terminales de las arterias mesentéricas, se entiende fácilmente que sean estas las áreas más afectadas en el curso de la ECN.

La disbacteriosis per sé, tampoco explica la característica histopatológica de necrosis isquémica de la pared intestinal, en todos los casos de ECN clásica. Considerando, que el agente agresor inicial es la isquemia intestinal por hipoperfusión mesentérica leve, moderada o severa, según la intensidad del [Rdl](#), la disbacteriosis tiene gran relevancia, que de no existir, es muy posible que los efectos de la hipoperfusión leve o moderada, pasen desapercibidos frente a una flora intestinal saprofita.

Este mismo argumento plantea la inconsistencia de la teoría que otros factores (Inmadurez de gestación; Reacción inmunológica inadecuada y el inicio de la alimentación enteral), sean factores etiopatogénicos independientes, que causan distintas entidades patológicas y sugieren que la ECN del prematuro y del RN de término, son distintas enfermedades, así como la ECN relacionada o no a cardiopatías cianóticas [11].

Siguiendo esta línea de pensamientos, se establece la hipótesis que la ECN es una sola entidad en todos los pacientes, tiene una vía común de instalación, la hipoxia tisular como agente agresor inicial, cuyos efectos pueden ser agravados por los distintos factores considerados por otros, como etiopatogénicos, reconociendo estos factores perinatales que significan estrés al feto y riesgo de inducir el [Rdl](#), se puede identificar el grupo de pacientes que tienen particular riesgo de generar este reflejo, con la consiguiente hipoperfusión mesentérica [12, 13].

Factores de riesgo perinatales son situaciones inherentes a la gestación y/o al RN, que por su sola presencia, aumentan el riesgo de contraer ECN.

Factores Maternos: Eclampsia; Pre-eclampsia; Embarazo múltiple; Diabetes pre-gestacional.

Factores Neonatales: Colonización bacteriana del intestino (canal del parto); Prematurez; Bajo peso al nacer (menos de 1.500gr.); Malformaciones cardiacas; Otras Malformaciones quirúrgicas [12].

Establecido el grupo de pacientes “en riesgo”, podrán desarrollarse estrategias de prevención, como por ejemplo, prolongar el periodo de observación cuidadosa de la adaptación, antes de iniciar alimentación enteral a “demanda”, entre otras.

Los episodios neonatales predisponentes, son episodios clínicos de Stress al RN, predisponentes al [Rdl](#) y la hipoperfusión mesentérica.

Episodios predisponentes maternos: Rotura prematura de membranas; Diabetes gestacional; Sufrimiento fetal; Desprendimiento placentario; Operación cesárea urgente.

Episodios predisponentes Neonatales: Sufrimiento fetal agudo; Distress respiratorio del RN; Hipoxia perinatal que exija reanimación del RN; Hipotermia; Hipoglicemia; Alimentación enteral precoz a pesar de presencia de factores de riesgo; Cateterización umbilical; Cirugía neonatal prolongada, etc.

Esta secuencia de eventos fisiopatológicos, iniciada por el [Rdl](#), tiene manifestaciones clínicas, laboratoriales y radiológicas, que son variadas, pero todas son manifestación de alteración de la pared intestinal, en especial la presencia de sangre en las heces significando ulceración o descamación de la mucosa intestinal.

Signos clínicos

Los Signos clínicos, vómitos, distensión abdominal y sangrado intestinal macroscópico, son signos que manifiestan alteración de la pared intestinal. Son signos objetivos, que no dependen de la interpretación del observador, ya que el vómito y la sangre son visibles a simple vista y midiendo el perímetro abdominal se puede registrar, hora a hora, el avance o disminución de tal distensión. (Fig. 1.).

Laboratorio y pruebas de gabinete

Los datos laboratoriales alterados de análisis de sangre, el aumento de ácido láctico, acidosis metabólica, procalcitonina, niveles plasmáticos de endotoxinas, discrasias sanguíneas (plaquetopenia, alteración del fibrinógeno, tiempo de protrombina, índice de protrombina, etc.), son datos objetivos, resultados de



Fig. 1 Demarcación del sitio de medición del perímetro abdominal. Distancia media entre hueso pubis y apéndice xifoides.

análisis plasmáticos, relacionados a daños de la mucosa intestinal. En las heces los datos que manifiestan alteración mucosa, son calprotectina y el test de guayaco que muestra sangre oculta.

Los signos radiológicos que se consideran útiles para el diagnóstico, son la dilatación de asas intestinales (sin niveles hidroaéreos), el engrosamiento de las paredes del intestino y edema interasas, que ocu-

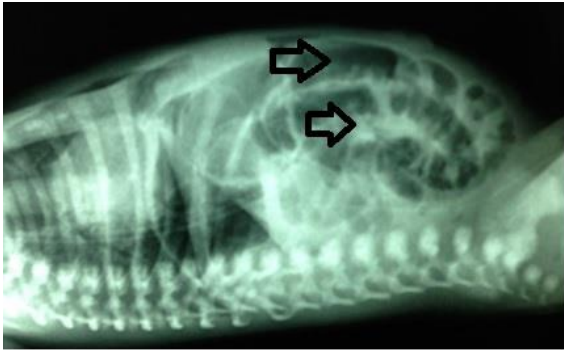


Fig. 2 Flecha superior señala la dilatación de asa Intestinal; la flecha inferior señala el edema de la pared intestinal.

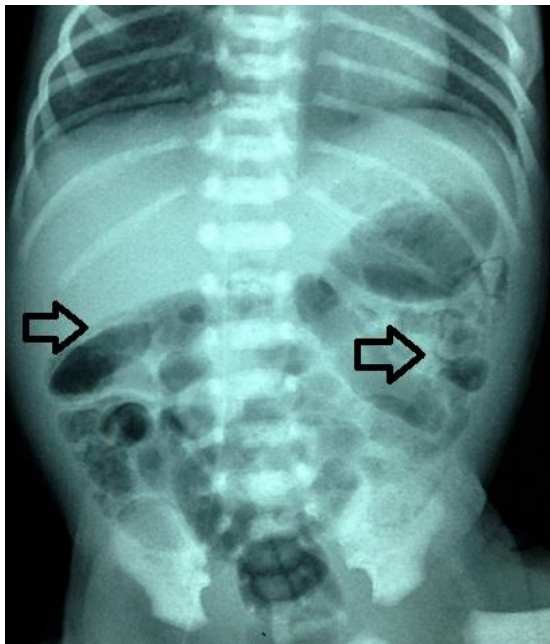


Fig. 3 La flecha señala una de las áreas comprometida con neumatosis intestinal. (Colon derecho y Sigmoides).

ren tempranamente (Fig. 2.) y finalmente la neuma-

tosis intestinal característica (Fig. 3.). El velamiento abdominal completo y neumoperitoneo, son signos radiológicos de peritonitis.

Ordenando estos signos adecuadamente, según su aparición en el transcurrir de las horas, identificamos parámetros simples, objetivos y reproducibles, que ayuden a establecer el diagnóstico de enfermedad ECN precozmente.

Siguiendo la sugerencias de Gephart y col.; Jaime Knell y Vermont Oxford Network (VON) [14-16] se establece el diagnóstico de ECN con la presencia de un signo clínico, un dato laboratorial y uno radiológico. Como alternativa, se puede recurrir a la regla “dos de tres” de estos signos, especialmente cuando se demuestra la presencia de sangre en las heces del RN con antecedentes, para concluir el diagnóstico de enfermedad establecida, antes que aparezca la neumatosis intestinal.

Conclusiones

En conclusión recuperaremos el “hilo perdido en la madeja” según lo siguiente: 1.- Reconociendo y ordenando los “factores de riesgo” de inducir el [Rdl](#), en el periodo perinatal y los “episodios clínicos neonatales predisponentes” en independencia de su edad gestacional. 2.- Los parámetros tomados en consideración, signos clínicos, datos laboratoriales y signos radiológicos, son simples y objetivos, ya que no dependen de la interpretación del observador. Son consistentes y sugerentes de ser válidos, para establecer el diagnóstico de ECN en etapas tempranas de la evolución.

Abreviaturas

ECN: Enterocolitis necrotizante. RN: recién nacido. Rdl: reflejo de inmersión.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

El autor realizó la conceptualización, conservación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración de proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción - borrador original, escritura: revisión y edición.

Información del autor

Amadeo Zanotti Consultor Externo de Cirugía y Urología Pediátrica en Centro Médico La Costa.

Financiamiento

El autor financió los gastos incurridos en la producción de esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones éticas

No aplica para una revisión narrativa.

Protección de personas

No aplica.

Confidencialidad de los datos

Referencias

1. Han SM, Hong CR, Knell J, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg.* 2020;55(6):998-1001. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.046. Epub 2020 Feb 29. PMID: [32173122](#).
2. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: A Multi-omic Approach and the Role of the Microbiome. *Dig Dis Sci.* 2020 Mar;65(3):789-796. doi: 10.1007/s10620-020-06104-w. PMID: [32008132](#)
3. Hagen JB. The diving reflex and asphyxia: working across species in physiological ecology. *Hist Philos Life Sci.* 2018 Jan 18;40(1):18. doi: 10.1007/s40656-018-0188-z. PMID: [29349635](#)
4. Godek D, Freeman AM. Physiology, Diving Reflex. 2020 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: [30855833](#).
5. Prasad R, Kota A. Necrotizing Enterocolitis. In : Pediatric Surgery , Flowcharts and Clinical Algorithms. Intechopen Editorial. London United Kingdom 2019. SU: [intechopen/books/nec](#)
6. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Feb;27(1):11-18. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003. Epub 2017 Nov 6. PMID: [29275810](#); PMID: PMC6207945.
7. Izraeli S, Freud E, Mor C, Litwin A, Zer M, Merlob P. Neonatal intestinal perforation due to congenital defects in the intestinal muscularis. *Eur J Pediatr.* 1992 Apr;151(4):300-3. doi: 10.1007/BF02072234. PMID: [1499584](#).
8. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014 Feb;21(1):81-93. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007. Epub 2013 Dec 22. PMID: [24365655](#) PMID: PMC4067244.
9. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(2):68-87. doi: 10.2174/1573396314666181102123030. PMID: [30387398](#).
10. Rautava S. Microbial Composition of the Initial Colonization of Newborns. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;88:11-21. doi: 10.1159/000455209. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28346920.
11. Klinke M, Wiskemann H, Bay B, Schäfer HJ, Pagerols Raluy L, Reinshagen K, et al. Cardiac and Inflammatory Necrotizing Enterocolitis in Newborns Are Not the Same Entity. *Front Pediatr.* 2021 Jan 6;8:593926. doi: 10.3389/fped.2020.593926. PMID: [33490000](#); PMID: PMC7815686.
12. Spinner JA, Morris SA, Nandi D, Costarino AT, Marino BS, Rossano JW, et al. Necrotizing Enterocolitis and Associated Mortality in Neonates With Congenital Heart Disease: A Multi-Institutional Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Mar;21(3):228-234. doi: 10.1097/PCC.0000000000002133. PMID: [31568264](#).
13. Tamayo P, Arango R, Tamayo MC. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500gr. *Lateria* 2006;19(4):1-7.
14. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Feb;27(1):3-10. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002. Epub 2017 Nov 6. PMID: [29275814](#).
15. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Probl Surg.* 2019 Jan;56(1):11-38. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.11.005. Epub 2018 Dec 1. PMID: [30691547](#).
16. (16.-) Network VO. Manual of Operations: Data Definitions and Infant Data form.v 22.0 SU: [oxford.org/2018](#)

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor La Revista Ecuatoriana de Pediatría se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.