

11237
173



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

REVISION BIBLIOGRAFICA DE ENTEROCOLITIS
NECROSANTE Y EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA LA
DRA CINTYA MONTES DE OCA SANTILLAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A

TUTOR: ENRIQUE UDAETA MORA



MEXICO, D. F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo investigacional.

NOMBRE: Cynthia Toledo de Oro

FECHA: 24 - JUNIO 03

FIRMA: [Signature]

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ

Director de Enseñanza y Profesor titular del curso de Pediatría

DR. LUIS HIESHIKI NAKANDAKARI

Jefe del Departamento de PRE y Postgrado

DR. ENRIQUE UDAETA MORA.

Tutor del trabajo de fin de cursos

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



**ESPECIALIZACIÓN
EN PROGRAMAS DE POSGRADO
EN MEDICINA
N.A.M.**

FIRMA: _____

FECHA: _____

2

NOMBRE: _____

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo investigacional.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme vida y salud.

A MIS PADRES Y HERMANA:

Por su amor, apoyo incansable e incondicional que en todo momento me han brindado.

A MI ESPOSO:

Por su apoyo y comprensión.

A MI HIJA MARYCRUZ:

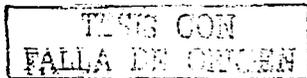
Por comprenderme y estar siempre conmigo.

A MIS SUEGROS:

Por apoyarme en todo momento.

Y A TODOS LOS NIÑOS DEL I.N.P.

Por que gracias a ellos estoy aquí.



INDICE

I.- Aspectos Generales de la enterocolitis necrosante	3
1.1 Definición	3
1.2 Epidemiología	3
1.3 Patogenia	4
1.4 Factores de riesgo	6
1.5 Manifestaciones clínicas	7
1.6 Hallazgos radiológicos	10
1.7 Laboratorio	10
1.8 Diagnóstico	10
1.9 Tratamiento	10
1.9.1 Tratamiento Médico	11
1.9.1.1 Esquema antimicrobiano	12
1.9.1.1.1 Aminopenicilinas	12
1.9.1.1.2 Dicloxacilina	12
1.9.1.1.3 Aminoglicosidos	13
1.9.1.1.4 Clindamicina	14
1.9.1.1.5 Metronidazol	15
1.10 Tratamiento quirúrgico	16
1.11 Complicaciones	16
1.12 Prevención	16
II.- Bibliografía	17
Cuadros y figuras	19-22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.- ASPECTOS GENERALES DE LA ENTEROCOLITIS NECROSANTE

1.1 DEFINICION.

La enterocolitis necrosante (ECN) es la urgencia gastrointestinal mas frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), la cual se presenta en los recién nacidos pretermino con mas del 90% y en los recién nacidos de termino con un 10% considerándose de bajo riesgo, siendo que puede ocurrir después de las primeras dos semanas de vida o incluso puede ser tan temprana durante las primeras 24hrs o tan tardía como hasta el tercer mes, además de que la edad de presentación es inversamente proporcional al peso del nacimiento y a la edad gestacional. Sin embargo, no únicamente se presenta en recién nacidos, ya que los lactantes, los desnutridos, o los enfermos con un padecimiento crónico o con ciertas infecciones tanto del aparato gastrointestinal como en otras partes pueden presentar este problema.¹

La ECN es un padecimiento de etiología multifactorial y a pesar de la investigación tan extensa siguen desconociéndose los factores desencadenantes. Parece corresponder a una respuesta patológica única del intestino inmaduro lesionado a una multiplicidad de factores o agentes microbiológicos que actúan por separado o en conjunto, constituyendo un síndrome caracterizado por necrosis crepitante del intestino.²

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia de la ECN varía ampliamente entre diferentes hospitales y aun en diferentes periodos en un mismo hospital.

Es difícil establecer la incidencia de esta enfermedad, puesto que no es obligatorio reportarla; sin embargo, la presentación de la ECN puede ser esporádica o epidémica. En el primer caso, se reportan cero a tres casos por mes en las (UCIN), pero durante brotes epidémicos aumenta el número de casos hasta el punto de constituir la mitad o más del total de los reportes anuales.

La ECN ha aumentado en las últimas décadas, probablemente relacionada con la mayor sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso que antes hubieran muerto al nacer y desarrollan ECN como complicación tardía. La ECN no muestra diferencias en cuanto a raza y sexo, no influye en su frecuencia factores geográficos, raciales o ambientales.

En los Estados Unidos la incidencia es de 1-3 casos por 1000 nacidos vivos y del 1-7.7% de los ingresos en la UCIN. La mortalidad ha sido calculada en 13 por 100 000 nacidos vivos o 20-40% de los casos.^{3,4}

TESTIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3 PATOGENIA

La patogenia de la ECN se estipulan dos teorías; la teoría de Santulli la cual implica tres factores: isquemia, bacterias y sustrato metabólico. La teoría de Lawrence en el que se encuentran involucradas las toxinas bacterianas y la inmadurez intestinal del recién nacido pretermino.⁴

Es una enfermedad multifactorial que resulta de la manifestación de un proceso fisiopatológico complejo que involucra al menos dos de los siguientes factores.

1.3.1 Isquemia intestinal / alteraciones de la perfusión después de la hipoxia/isquemia.

1.3.2 Colonización del aparato digestivo por bacterias patógenas.

1.3.3 Presencia de sustrato en la luz intestinal.

1.3.4 Mediadores inflamatorios.

1.3.1 Isquemia intestinal esta se produce por tres mecanismos:

1.3.1.1 Vasoespasmo- el cual ocurre durante la asfixia siendo un mecanismo de defensa para proteger a los órganos vitales de la hipoxia, y consiste en una redistribución del flujo sanguíneo al corazón y al sistema nervioso central a expensas del territorio esplácnico.

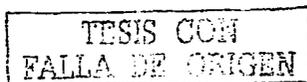
1.3.1.2 Trombosis- la cual se observa cuando se colocan catéteres umbilicales arteriales y venosos así como la administración de calcio, bicarbonato de sodio o dextrosa al 50% a través de estos.

1.3.1.3 Estados de bajo volumen minuto- como cuando ocurre en los casos de choque séptico, choque cardiogénico, PCA; en estos pacientes se presenta durante la diástole un flujo retrogrado en la aorta lo que produce isquemia de la mucosa intestinal así como los circuitos de izquierda a derecha ocasiona menor flujo sanguíneo al intestino.

1.3.2 Colonización intestinal por bacterias patógenas.

Siendo que la colonización del aparato digestivo comienza desde el momento del nacimiento a través del canal vaginal, entre los agentes infecciosos mas frecuentes tenemos Kleibscella, E.coli, especies de Enterobacters, pseudomona, Clostridium difíclie, Staphylococos aeruus, corona virus y rotavirus.

Durante la primera semana los recién nacidos sanos se encuentran colonizados por microorganismos tanto aerobios como estafilococo coagulasa negativos y anaerobios facultativos, entero bacterias, y entero cocos, así como anaerobios estrictos (bacteroides, clostridium y bifido bacterias), en una tercera parte de los recién nacidos vivos con diagnostico de enterocolitis necrozante se encuentran con hemocultivos positivos.⁴⁻⁵



1.3.3 Presencia de sustrato en la luz intestinal.

Entre el 90-97de los recién nacidos que presentaron ECN fueron alimentados previamente. Los alimentos en la luz intestinal aumentan las exigencias metabólicas de ese intestino que ha sido previamente expuesto a isquemia.

Algunos autores coinciden con que el aumento del volumen, progresión y la osmolaridad de las formulas lácteas se encuentra relacionado con la aparición temprana de ECN por lo que se recomienda que un recién nacido de 1000gr llegue a un total por vía enteral en no menos de 7-10 días de iniciada la alimentación enteral, además de que la presencia de medicamentos o sustancias inactivas que lo acompañan favorecen la aparición de la ECN.

Aunque la ECN se puede presentar en pacientes que nunca han sido alimentados por vía oral es mas frecuente en prematuros que recibieron alimentación con formula. Los mecanismos de lesión a la mucosa son dos:

1.3.3.1 Por lesión directa por fórmulas hiperosmolares o aumentos rápidos en la dieta.

1.3.3.2 Por falta de protección por la leche materna.

La incidencia de ECN en prematuros alimentados con formula es de 7.2% y con leche humana 1.2%.

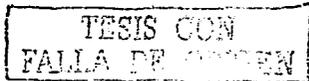
1.3.4 Mediadores de respuesta inflamatoria.

Recientemente se ha demostrado la influencia de los mediadores inflamatorios como el factor activador de plaquetas (PAF), y el factor alfa de necrosis tumoral (FNT) en modelos animales de ECN. La presencia de radicales libres derivados del O₂ ha sido postulados como potenciales mediadores de la lesión de la mucosa intestinal en ECN.

Los efectos sistemicos de estos mediadores inflamatorios podrian explicar los hallazgos hematológicos y fisiológicos que se encuentran en pacientes con ECN: plaquetopenia, neutropenia, acidosis metabolica, aumento de la permeabilidad capilar e hipotensión.^{4,5}

1.3.5 Otros factores asociados a la patogenia:

La inmadurez de las defensas gastrointestinales del neonato prematuro, expresada por baja secreción de ácido clorhídrico en el estomago disminuye la primera barrera de defensas del huésped contra las infecciones. La motilidad intestinal deficiente que favorece la proliferación bacteriana, las propias deficiencias inmunológicas gastrointestinales específicas y el aumento en la permeabilidad del intestino del neonato a carbohidratos, proteínas, y bacterias hacen que el recién nacido prematuro sea mas propenso a desarrollar ECN.



Se ha observado una mayor incidencia de ECN en prematuros nacidos de madres adictas a la cocaína ya que es una droga que tiene factores vasoconstrictores que se traducen en disminución del flujo placentario e insuficiencia placentaria crónica, además de que bloquea los receptores presinápticos de neurotransmisores como norepinefrina y dopamina, así como produce un exceso de transmisores postsinápticos favoreciendo la vasoconstricción y por ende la isquemia a diferentes órganos.

1.4 FACTORES DE RIESGO:

Considerándose una enfermedad multifactorial se tienen diferentes factores de riesgo para desarrollar ECN: ⁶

- Nacimiento por cesarea.
- Presentación pélvica.
- Embarazo múltiple.
- Hemorragia materna.
- Ruptura prematura de membranas.
- Edad gestacional menor de 34 semanas de gestación.
- Bajo peso para la edad gestacional.
- Recién nacido de muy bajo peso.
- Síndrome de dificultad respiratoria.
- Antecedentes de asfixia.
- Apneas recurrentes.
- Canalización de vasos umbilicales.
- Exanguinotransfusión.
- Alimentación excesiva.
- Uso de formulas hipertónicas.

La presencia de leche humana a nivel intestinal contiene muchos componentes con efectos protectores antiinflamatorios como: IgA; factor activador de plaquetas, acetil hidrolasa, ácido ascórbico, y beta carotenos. Lo que disminuye el riesgo de desarrollar ECN.⁷

Uno de los principales riesgos que se cuenta para el desarrollo de la ECN es la prematurez, siendo que se es mas sensible al daño de la mucosa por inmadurez en los mecanismos de defensa, presenta disminución en la secreción de IgA, el numero de linfocitos, producción de anticuerpos, acidez gástrica, actividad proteo litica de las enzimas, cantidad de mucina en la pared de la mucosa, madurez de las propiedades biofisicas y en la composición de la membrana de las micro vellosidades lo que aumenta la permeabilidad de la mucosa y permite el paso de las bacterias.⁸

Nelson Claire realizo un estudio en el que se observo una incidencia de mas del 90% en aquellos recién nacidos pretermino con peso menor a 1500gr, que tuvieron un apagar menos de 7 al minuto y a los cinco minutos, con ruptura prematura de membranas, problemas respiratorios, enfermedad cardiaca congénita, hipoglucemia, y exanguineotransfucion.⁹

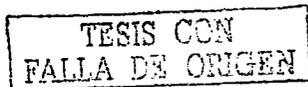
1.5 MANIFESTACIONES CLINICAS:

La ECN se puede manifestar en forma súbita o insidiosa con signos y sintomas gastrointestinales y sistémicos.

En la forma súbita se observa en RN de termino o prematuros y su rápida presentación hace pensar en un cuadro de sepsis.

En la forma insidiosa es mas frecuente en prematuros y se caracteriza por grados variables de intolerancia alimentaria o presencia de residuo gástrico mas allá de lo normal, así como diversos grados de distensión abdominal y presencia de sangre oculta en heces.

Los RN que presentan ECN que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), son prematuros muy enfermos o de termino que padecen alguna otra patologia casi siempre respiratoria que por su gravedad pueden enmascarar los sintomas abdominales y esta puede pasar por desapercibida.



Kliegman y Fanaroff describen a la presencia de distensión abdominal junto con el sangrado microscópico en materia fecal como la forma más frecuente de inicio; el abdomen generalmente es blando al inicio, posteriormente se torna tenso y doloroso indicando habitualmente la presencia de perforación o peritonitis, puede acompañarse de un asa intestinal palpable localizada generalmente en el cuadrante inferior derecho. En caso de neumatosis intestinal masiva se palpara algo similar al enfisema subcutáneo. La equimosis o el eritema de la pared abdominal hacen sospechar gangrena o perforación.

La presentación clínica puede variar desde una anomalía benigna, como una distensión abdominal (el signo más precoz, frecuente, observable, en el 70% de los casos), íleo y aumento del volumen del aspirado gástrico o aspirado biliar (dos tercios de los casos), hasta signos francos de shock, proctorragias, peritonitis, perforación, bacteremias, y CID. También puede presentarse con signos inespecíficos como labilidad térmica, apnea, bradicardia, intolerancia a la vía oral, obstrucción intestinal, dolor abdominal, masa abdominal palpable, u otros signos que pueden hacer que se sospeche una sepsis.

El síndrome clínico ha sido clasificado en estadios por Bell et al. (1978) y modificado por Walsh y Kliegman (1986) para incluir los hallazgos sistémicos, intestinales y radiográficos:

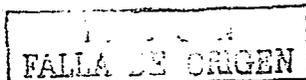
1.5.1 Estadios de la ECN¹⁰

ESTADIO I: Sospecha de enterocolitis necrosante.

- a) Los hallazgos sistémicos son inespecíficos, como apneas, bradicardia, Letargo e inestabilidad térmica.
- b) Los hallazgos intestinales son residuos gástricos y sangre oculta en materia fecal (heces guayaco positivas).
- c) los hallazgos radiográficos son normales o inespecíficos.

ESTADIO IIA: Enterocolitis necrosante leve.

- a) los hallazgos sistémicos son similares a los del estadio I.
- b) los hallazgos intestinales son distensión abdominal marcada, con dolor o Sin el, disminución de la peristalsis y sangre macroscópica en materia fecal.
- c) los hallazgos radiográficos son íleo, con dilatación de asas intestinales, y Focos de neumatosis intestinal.



ESTADIO IIB: Enterocolitis necrosante moderada.

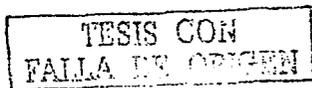
- a) Los hallazgos sistemicos son acidosis leve y trombocitopenia.
- b) Los hallazgos intestinales son edema parietal abdominal e hiperestesia
Con masa abdominal palpable o sin ella.
- c) Los hallazgos radiograficos son neumatosis extensa y ascitis insipiente.
Puede existir gas en el sistema venoso portal intrahepatico.

ESTADIO IIIA: Enterocolitis necrosante avanzada.

- a) Los hallazgos sistemicos son acidosis respiratoria y metabolica,
Ventilación asistida para la apnea, descenso de la presión arterial y
De la diuresis, Neutropenia, y coagulación Intravascular diseminada.
- b) Los hallazgos intestinales son edema progresivo, eritema, e induración
Abdominal.
- c) Los hallazgos radiograficos son ascitis marcada y posibles asas
Centinela persistente sin perforación.

ESTADIO IIIB: Enterocolitis necrosante avanzada.

- a) Los hallazgos sistemicos muestran deterioro de los signos vitales y de
Los parámetros de laboratorio, síndrome de shock, y desequilibrio
Hidroelectrolítico.
- b) Los hallazgos intestinales y radiograficos revelan signos de
perforación.



1.6 HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

Dentro de los estudios de gabinete en la que consideramos la radiografía de abdomen la piedra angular como principal estudio de gabinete, se puede encontrar la dilatación de asas intestinales con pérdida de la imagen poliédrica, edema de pared, neumatosis intestinal, neumatosis porta, y neumoperitoneo como principales hallazgos radiológicos (ver figuras).

La neumatosis intestinal (la presencia de aire intramural) si bien no es patognomónica es el signo radiológico mas significativo de la ECN y para algunos autores esta presente en el 98% de los casos. Ante la sospecha clínica de ECN la observación de neumatosis confirma y diagnostica la ECN.

La neumatosis puede afectar a todo el tracto gastrointestinal aunque raramente compromete el duodeno debido a su rica vascularización. La región ileocecal pobremente perfundida es la porción mas precoz y comúnmente involucrada lo que explica la aparición de burbujas en el cuadrante inferior derecho.

El gas en el sistema porta se reconoce radiológicamente como múltiples líneas o canales arborizantes en la periferia del hígado esta distribución se atribuye al flujo centrífugo del sistema porta.¹¹

1.7 LABORATORIO:

Dentro de las alteraciones que se asocian con la ECN son anemia, plaquetopenia, leucopenia o leucocitosis, neutrofilia, bandemia, granulaciones tóxicas, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis metabólica, azoemia, tiempos de coagulación prolongados, hipofibrinogenemia, todas estas alteraciones como se pueden presentar secundarias a la ECN así como asociadas a algun proceso infeccioso en mas del 90% , teniendo que la mayoría de los pacientes son prematuros, cuentan con problemas respiratorios con llevándolos a una acidosis mixta y otras alteraciones.¹²

1.8 DIAGNOSTICO:

El diagnostico de la ECN se realiza de acuerdo a las características clinicas que se presenten para poder clasificar en algun estado clinico, así como los hallazgos radiológicos con los que se cuentan.¹³

1.9 TRATAMIENTO:

Dentro del tratamiento lo podemos clasificar de acuerdo al estadio de Bell o Kliegman en el que se encuentre, además de que lo podemos dividir en tratamiento medico y quirúrgico dependiendo de la evolución.

1.9.1 Tratamiento medico:

- Descompresión gastrointestinal con sonda oro gástrica.
- Ayuno el cual varía de acuerdo al estadio clínico en el que se encuentre y puede ser desde 72hrs hasta quince días.
- Alimentación parenteral.
- Control hemodinámico
- Control metabólico.
- Control hematológico.
- Control radiográfico el cual varía de acuerdo al estadio clínico ya que puede ser desde cada ocho y hasta cada cuatro horas.
- Esquema antimicrobiano.

1.9.1.1 Esquema antimicrobiano:

La infección se considera que juega un rol importante en la patogénesis de la ECN, hay evidencia de que la infección es una de las causas de causa ECN. Considerando que la administración de antibióticos sistémicos se debe de iniciar en forma temprana en cuanto se corrobore y/o sospeche ECN. En el INP tradicionalmente se ha empleado doble esquema antimicrobiano (Ampicilina-Amikacina) de primera elección. El uso de clindamicina o metronidazol para tratamiento de la flora anaerobia principalmente cuando se sospecha que hay perforación intestinal. Sin embargo, el departamento de Cirugía recomienda el uso de triple esquema antimicrobiano (Ampicilina-Amikacina-Metronidazol), considerando que el recién nacido se encuentra altamente colonizado por microorganismos tanto aerobios como estafilococo coagulasa negativo, y anaerobios facultativos, entero bacterias, entero coco, y anaerobios estrictos.

Los niveles sericos de antibióticos deben de ser controlados en forma periódica principalmente en los pacientes que cursan con choque y en los que se tiene una función renal inadecuada.¹⁴

1.9.1.1.1 AMINOPENICILINAS:

Dentro de las amino penicilinas mas usada tenemos a la Ampicilina la cual es un derivado semisintetico que se obtiene a partir del ciclo 6-aminopenicilánico, el mecanismo de acción es de que inhibe la síntesis de la pared y son inactivadas por las beta-lactamasas, lo mismo que la penicilina G. la diferencia en cuanto a su espectro antibacteriano en comparación de la penicilina G penetra la pared celular de algunos bacilos gramnegativos, dentro de los cocos grampositivos tenemos a *Streptococo pyogenes*, *Streptococo pneumoniae*, *Streptococo viridans*, de los grupos A y B, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, y *Streptococo faecalis*. Bacilos grampositivos: *corynebacterium diphtheriae*, *bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *botulinum* y *Listeria monocytogenes*. Bacilos gramnegativos: *Haemophilus influenzae* tipo b, otras especies de *Haemophilus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella*. Otras bacterias aerobias: *Neisseria meningitidis*, y *neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, especies de *Brucella*.

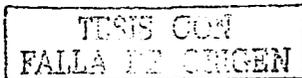
Las aminopenicilinas se unen en 20% a proteínas; tiene buena difusión en el líquido cefalorraquídeo, bilis, humor acuoso, y líquido amniótico, se excreta por vía renal. Las concentraciones máximas en plasma varían de 40-60 microgramos/ml.¹⁵

Una de las principales indicaciones para el uso de Ampicilina tenemos a la septicemia de causa desconocida en neonatos, relacionada con un aminoglicosido.

Dentro de los efectos colaterales que podemos encontrar mencionamos a la diarrea en un 3-8% de los casos, exantema maculopapular (1-5%) que desaparece 12-24hrs después de suspender el medicamento. Nefropatía, incremento de la transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO) e hipertensión intracraneal benigna, trastornos hematológicos como agranulocitosis, convulsiones.¹⁶⁻¹⁷

1.9.1.1.2 DICLOXACILINA:

Otro de los antibióticos usados en el tratamiento de la ECN es la dicloxacilina la cual es una penicilina resistente a la penicilinasas de los estafilococos y tienen como característica común su elaboración semisintética, la cual se obtiene por desaminación de la penicilina G; el ácido 6-aminopenicilánico agregándosele un radical isoxazolil, este fármaco es resistente a la acción de la secreción gástrica. Su mecanismo de acción es similar al de la penicilina G, ya que actúan en la tercera etapa de la síntesis de la pared, inhibiéndola. Su espectro antimicrobiano es en particular a las bacterias grampositivas, en particular al *Staphylococcus aureus*. Por lo que su indicación terapéutica es solo en infecciones causadas por estafilococos. Estas penicilinas se absorben muy bien por vía digestiva a nivel del duodeno e ileon. Su absorción es mejor en ayunas por que alcanza concentraciones adecuadas en sangre 60-90 min. Después de ingeridas, se alcanzan buenas concentraciones en hueso, articulaciones, y líquido pleural (cuando hay inflamación); se encuentra también en bilis, líquido amniótico y cruza la barrera placentaria. Penetra en forma errática al líquido cefalorraquídeo (LCR), humor acuoso y sudor. Se elimina fundamentalmente por riñón mediante filtración glomerular (90%) y por excreción tubular (10%). Un pequeño porcentaje es eliminado por bilis.¹⁸



1.9.1.1.3 AMINOGLUCOSIDOS:

Estos antibióticos antes mencionados se han utilizado para el tratamiento de la ECN, más el uso de un aminoglicosido el más usado la Amikacina siendo que constituyen un importante grupo de antibióticos que por su espectro antimicrobiano y su acción bactericida tiene una gran utilidad en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos gramnegativos.

Químicamente, los aminoglicosidos tienen en común un anillo aminociclitol, al cual se unen diversos amino azúcares; estos últimos generan las diferentes características farmacocinéticas y antibacterianas de estos fármacos.

Los aminoglicosidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al fijarse a proteínas ribosómicas específicas de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano por medio de tres mecanismos diferentes:

1.9.1.1.3.1 Inhiben el comienzo de la síntesis de proteínas.

1.9.1.1.3.2 Impiden el alargamiento de la cadena polipeptídica.

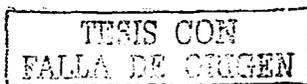
1.9.1.1.3.3 Aumentan la frecuencia de lecturas erróneas del código genético, lo cual da como resultado proteínas estructuralmente anormales.

Estos cambios incapacitan a la bacteria para producir las proteínas necesarias en sus procesos vitales.

La principal actividad de los aminoglicosidos ocurre sobre las bacterias aerobias gramnegativas, especialmente enterobacterias, como: Escherichia coli (E.coli), Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, Serratia, etc. Estos fármacos son inactivos contra todas las bacterias aerobias grampositivas. Los aminoglicosidos no tienen actividad alguna contra microorganismos anaerobios.

La vía de administración idónea es la parenteral (intramuscular (IM), o intravenosa (IV)), ya que cuando los aminoglicosidos se proporcionan por vía oral, no se absorben debido a que son cationes muy polares por lo que se inactivan en pH ácido. Cuando se aplican por vía intramuscular su absorción es compleja y rápida, alcanzándose la concentración plasmática máxima en 30-90min, aunque esto depende del estado de circulación y masa muscular. Cuando se administran por vía intravenosa su absorción es completa; la concentración plasmática máxima el tiempo que tarda en alcanzar depende de la dosis y velocidad con que se apliquen. Una vez en la sangre los aminoglicosidos se fijan poco a proteínas, difunden por el espacio extracelular y alcanzan concentraciones adecuadas en los líquidos intersticial, sinovial, peritoneal, pericardio y ascítico. Estos medicamentos se excretan sin metabolizarse por filtración glomerular.

De los aminoglicosidos usados en el tratamiento de la ECN tenemos a la Amikacina, Gentamicina, las cuales tienen el mismo espectro antimicrobiano, siendo que la elección de un aminoglicosido se hace en base en los patrones de sensibilidad o de resistencia de cada Institución donde se elabore, o bien por ambas razones.



Las reacciones de toxicidad son alérgicas en un 3% de los pacientes dentro de estas mencionamos a exantema, fiebre y eosinofilia. La nefrototoxicidad se encuentra en un 12-15% de los sujetos tratados la cual se considera reversible. La ototoxicidad, la cual se presenta en un 3-31% de los casos y su efecto es irreversible, pudiendo afectar la rama coclear (neomicina, Kanamicina, Amikacina) como a la rama vestibular (Estreptomina, Gentamicina, Tobramicina). Otros de los efectos de toxicidad tenemos al bloquear neuromuscular y apnea en el período neonatal.^{14,20}

1.9.1.1.4. CLINDAMICINA:

Otros de los medicamentos mas utilizados para el tratamiento de la ECN son la clindamicina y el metronidazol principalmente en aquellos pacientes que han desarrollado complicaciones como perforación intestinal, ascitis, obstrucción intestinal.

La clindamicina es un derivado halogenado, obtenido por modificaciones químicas de la molécula de lincomicina que se ha utilizado en la clínica desde 1970. Las sales que se disponen son clorhidrato, Palmitato, y fosfato.

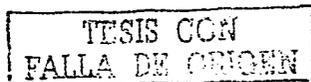
Las lincomicinas no pertenecen al grupo de los macrolidos sino que son resultantes de la unión de un aminoácido y un azúcar aminorado; no obstante, su mecanismo de acción es similar al fijarse en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibir la síntesis proteínica dependiente del RNA al bloquear la transeptidación, tras locación o ambas.

El espectro antimicrobiano in vitro, los cocos grampositivos, particularmente estreptococo beta-hemolítico del grupo A, Estreptococo pneumoniae y Staphilococo aureus son sensibles a este medicamento. Es eficaz contra bacterias anaerobias gramnegativas, especialmente bacteroides resistentes a penicilina (bacterioide fragilis). También ataca adecuadamente microorganismos anaerobios grampositivos como Peptococcus, Peptoestreptococcus, Propionibacterium, Clostridium perfringens, y fusobacterium.

La absorción de la clindamicina es rápida y prácticamente total en el tubo digestivo, las concentraciones una hora después de administrar 300-450mg por vía oral varían de 3-6 microgramos/ml. Siendo que tarda mas tiempo para alcanzar concentraciones en sangre si se administra por vía intramuscular.

Se excreta por vía renal en las primeras 24hrs después de su administración en un 13%, el resto se metaboliza y excreta por la bilis.

Sus indicaciones terapéuticas son infecciones por gérmenes anaerobios grampositivos y gramnegativos, especialmente bacteroides resistentes a penicilina, alternativas en infecciones para estafilococos, infecciones supurativas crónicas por estreptococo y neumococo.



Dentro de sus efectos tóxicos mencionamos a las manifestaciones gastrointestinales (diarrea 2-20% de los pacientes), colitis pseudo membranosa por proliferación de *Clostridium difficile*, incremento de transaminasa, glutámico oxaloacética (TGO), erupción cutánea que incluye síndrome de Stevens-Johnson, flebitis con administración intravenosa de dosis altas, neutropenia y trombocitopenia transitoria¹¹

1.9.1.1.5 METRONIDAZOL:

El metronidazol es otro de los medicamentos mas utilizados en pacientes con diagnóstico de ECN complicada.

El cual se ha propuesto que su efecto antimicrobiano se debe a la acción de cuatro etapas sucesivas: 1) penetración a la célula blanco; 2) activación reductiva; 3) cito toxicidad, y 4) liberación de los productos terminales inactivos. La primera etapa parece ser un fenómeno de difusión pasiva. En la segunda, el punto crucial de la acción selectiva sobre microorganismos anaerobios es la reducción del grupo nitro del fármaco para formar compuestos intermedios inestables tóxicos.

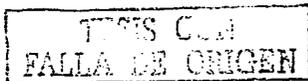
El espectro antimicrobiano se encuentra contra bacilos anaerobios gramnegativos: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*. Bacilos anaerobios grampositivos: *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sporogenes* y *Clostridium bifermentans*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*. Otras especies de bacteroides: *Fusobacterium*, y especies de *Veillonella*. Bacterias microaerofílicas: *Campylobacter jejuni*, *E.coli*, y *Helicobacter pylori*. Cocos anaerobios: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Su administración por vía oral es muy buena ya que su absorción es rápida y no disminuye con los alimentos; no obstante la presencia intestinal de alimento puede retardar el pico plasmático máximo. El metronidazol se distribuye bien en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales debido al bajo peso molecular y a la escasa unión del fármaco a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de cuatro a ocho horas, que varía de un individuo a otro.

Se metaboliza en el hígado hacia dos productos de oxidación, y se excreta principalmente por orina, 15-43en la forma activa, y el resto como metabolitos ácidos o hidroxilados.

Se utiliza como antibiótico de primera elección en el tratamiento de los siguientes padecimientos o asociado a otros antibióticos como en el caso de la ECN.

Meningitis por gérmenes anaerobios, Endocarditis por microorganismos anaerobios, absceso cerebral por gérmenes anaerobios, infecciones (abscesos) intrabdominales y pélvicos, artritis séptica por microorganismos anaerobios, osteomielitis por gérmenes anaerobios, y tiene poca acción en infecciones pleuropulmonares con flora mixta.



Dentro de los efectos colaterales que podemos encontrar en los pacientes tratados con metronidazol tenemos: sabor metálico, anorexia, náuseas, vómito, saburra, glositis, Neutropenia reversible, neuropatía periférica reversible, ataxia, convulsiones, encefalopatía relacionada con dosis grandes, colitis por Clostridium difficile, orina de color rojizo pardo oscuro, disminución facticia de la TGO, mutagenicidad y carcinogenicidad en algunos modelos animales.²²⁻²³

1.10 Tratamiento quirúrgico.

Las indicaciones de intervención quirúrgica son:

1.10.1 Absolutas. Perforación intestinal (neumoperitoneo) y necrosis intestinal.

1.10.2 Relativas. Deterioro clínico, acidosis metabólica persistente, insuficiencia respiratoria, choque, neumatosis porta, celulitis de pared abdominal, y asa intestinal dilatada persistente.²⁴⁻²⁵

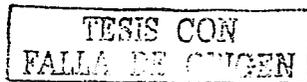
1.11 COMPLICACIONES:

Las principales complicaciones de los pacientes con ECN son estenosis, fistulas intestinales, síndrome de intestino corto, y mal absorción.

La mortalidad se considera en Estadio I de 0-20% y en el estadio III de hasta el 80%.

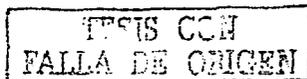
1.12 PREVENCIÓN:

Se cuenta con estrategias preventivas para ECN estos incluyen inducción de la maduración intestinal con esteroides pre y postnatal, inmunización pasiva con inmunoglobulina oral, control de infecciones intrahospitalarias, retraso en el inicio de la alimentación enteral con dietas hiposmolares, acidificadas, y con incrementos de volumen en pacientes de alto riesgo, administración de antibióticos orales en forma temprana disminuyen el crecimiento bacteriano.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-M.Echeverría; N.Diego; R.Peniche. Enterocolitis necrosante; Augusto Sola; vol 2, pg 1467.
- 2.- Javier Mancilla A.; Romeo S.Rodríguez. Enterocolitis necrosante neonatal. Bol Medico Hosp. Infant Mex; vol 44-numero 9 sept, 1987, pg 552-562.
- 3.- Colman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. Am J Public Health 1997 Dec; 87(12):2026-31.
- 4.- Ann M. Koloskove. The epidemiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatal 1997; 2:231-238.
- 5.-Michael S. Caplan, MD, and Tamas Jilling, MD. The pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis.Neoreview. Vol.2 No5 May 2001; 103-9.
- 6.- S.J. Gould. The pathology of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol 1997; 2:239-44.
- 7.- H.R. Gansu and S.T. Kempley. Enteral hypoxia/ischaemia and necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol 1997; 2:245-54.
- 8.- A.F.Williams. Role of feeding in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatology 1997; 2:263-71.
- 9.- Emilia Martínez-Tallo, Nelson Claire. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term Infants Risk Factors. Biol Neonate 1997; 71:292-98.
- 10.- Gomella,TL. Et al. Neonatology, procederus on-call problems, Disease y Drugs, Appleton and Longes, 1994, P 379.
- 11.- Stuart C. Morrison, MB, ChB, MRCP, Jeffrey M.Jacobson, MD. The Radiology of necrotizing enterocolitis. Clinics in Perinatology; Vol 21. Number 2. June 1994, pgs 347-61.
- 12.-Instituto Nacional de Pediatría. Pediatría Médica febrero 1996.
- 13.- Maura McDonnell and Andrew Wilkinson. Necrotizing enterocolitis-perinatal approach to prevention, early diagnosis and management. Semin Neonatol 1997; 2:291-96.
- 14.- N. González Saldaña, P. Saltigeral Simental, Guía de Antimicrobianos 4a. Edición, 1997; pgs 8-13.
- 15.- Mc Crocken GH.Evaluation of aminopenicillins for oral use. Pediatr.Infec.Dis J 1993; 2:317.



16. - Wilson CB et al. Symposium of extended spectrum penicillium for selected serious infections in infants and children. *J. Pediatr* 1985; 106:669.
17. - Stroch GA, Rajagopals L. methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremias in children. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:59.
18. - Gaya H, Sacks T, Good a et al. Synergy between some newer aminoglycosides and betalactam antibiotics. *Curr Cemetery infect Dis* 1980; 1:485.
19. - Nelson JD. *Pocketbook of Pediatrics antimicrobial Therapy*, 6 Th ed. Dallas: university of Texas, 1983:6.
20. - Bell MJ, Shackerford D et al. Pharmacokinetics of Clindamycin phosphate in the first year of life. *J Pediatr*. 1984; 105; 482.
21. - Brook K. Treatment of anaerobic infection in children with metronidazole. *Dev Pharmacology There* 1983; 6:187.
22. - Ralph ED. Clinical Pharmacokinetics of metronidazole. *clin pharm* 1983; 8:43.
23. - Bury R G, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infant. In: *Cochrane library*, 1998, Oxford: Update software.
24. - Reed A. Dimmitt, MD, and R. Lawrence Moss, MD. Clinical Management of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews* vol.2 No5 May 2001. Pgs 110-17.
25. - William P. Kanto, Jr, MD, Jennifer E. Hunter, MD, and Barbara J. Stoll, MD. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*; vol 21. number 2, June 1994. Pgs 335-45
26. - Bell MJ, Jeinberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1-7. (Medline).

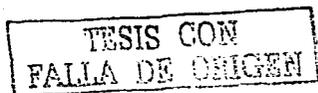


FIGURA 1



Neumatosis intestinal con colección de gas en pared abdominal.

FIGURA 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Incremento de neumatosis intestinal.

FIGURA 3



Imagen con neumatosis intestinal generalizada

FIGURA 4



Imagen lateral con neumatosis intestinal

FIGURA 5



Aire libre secundario a necrosis de pared intestinal.

FIGURA 6



Lateral izquierda en decúbito que muestra aire libre.

FIGURA 7



Presencia de aire en vena porta.

FIGURA 8



Imagen obtenida durante la administración de enema soluble que muestra neumatosis de pared.
(Técnica no recomendable)