

Reporte de caso

Enterocolitis necrotizante en un recién nacido a término hijo de madre con VIH, atendido en unidad de cuidado intensivo neonatal, de un hospital de tercer nivel en el Departamento del Tolima, Colombia

Necrotizing enterocolitis in a full-term newborn from a mother with HIV, attended in a neonatal intensive care unit, from a third level hospital in the department of Tolima, Colombia

Martha Letty Arias Penagos^a, José David Gómez Vasco^{b*}, Iván Alejandro Villalobos^c

a. Secretaría de Salud departamental, Coordinación del programa de infecciones asociadas a la atención en Salud. Ibagué, Colombia

b. Médico General, Universidad Icesi. Bogotá, Colombia.

c. Pediatra, Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 23 de marzo de 2023

Aceptado: 27 de julio de 2023

Editor Jefe

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Enterocolitis necrotizante

Recién nacido

Infección vertical

VIH

Terapia antirretroviral

R E S U M E N

Antecedentes: La enterocolitis necrotizante (ECN) es un trastorno intestinal grave que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros o gravemente enfermos. Se caracteriza por necrosis de la mucosa intestinal, que puede dar lugar a complicaciones graves. **Reporte de caso:** Este estudio de caso se trata de un recién nacido a término con varios factores de riesgo para desarrollar ECN, entre ellos bajo peso al nacer y alto riesgo de transmisión vertical del VIH por infección de la madre. La madre, de 36 años, tenía antecedentes de VIH, pero no recibió terapia antirretroviral durante el embarazo. Además, solo asistió a dos controles prenatales durante todo el embarazo. El bebé nació por cesárea debido a la enfermedad infecciosa de la madre y la presentación de nalgas. Después de ingresar al hospital, el bebé recibió fórmula especial para bebés prematuros, pero al octavo día de alimentación enteral, el bebé desarrolló signos de ECN. **Conclusiones:** Es importante señalar que los tratamientos con zidovudina en recién nacidos aumentan el riesgo de desarrollar ECN, especialmente si se administran por vía oral. Las evaluaciones clínicas y radiológicas periódicas son críticas para los pacientes diagnosticados con ECN, y se debe brindar un manejo médico oportuno y adecuado para cada caso.

*Autor para correspondencia. José David Gómez Vasco

Correo electrónico: josedavidgomezvasco@gmail.com

Keywords:

Necrotizing Enterocolitis
Newborn Infant
Infection Transmission Maternal-
Fetal
HIV
Antiretroviral Agents

A B S T R A C T

Background: Necrotizing Enterocolitis (NEC) is a severe intestinal disorder that primarily affects premature or critically ill newborns. It is characterized by necrosis of the intestinal mucosa, which can lead to severe complications. **Case report:** This case study involves a term newborn with several risk factors for developing NEC, including low birth weight and a high risk of vertical HIV transmission due to the mother's infection. The mother, who was 36 years old, had a history of HIV, but did not receive antiretroviral therapy during pregnancy. Additionally, she only attended two prenatal check-ups throughout the entire pregnancy. The baby was delivered via cesarean section due to the mother's infectious disease and breech presentation. After being admitted to the hospital, the baby was fed special formula for premature babies, but on the eighth day of enteral feeding, the baby developed signs of NEC. **Conclusion:** It is important to note that Zidovudine treatments in newborns increase the risk of developing NEC, particularly if administered orally. Regular clinical and radiological evaluations are critical for patients diagnosed with NEC, and timely and appropriate medical management should be provided for each case.

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un trastorno intestinal devastador caracterizado por inflamación y necrosis intestinal (1). Representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (2). Grandes estudios multicéntricos, coordinados por grupos de investigación neonatal en redes de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda, han determinado que la incidencia de ECN oscila en el 13 %, entre los bebés nacidos ≤ 33 semanas de gestación o cuyo peso al nacer sea $\leq 2\ 500$ g (3).

En múltiples estudios han descrito que la ECN es poco común entre los recién nacidos a término, incluso se ha llegado a estimar 1(uno) por cada 20.000 recién nacidos vivos a término (4). Por otra parte, existe una relación entre la edad de inicio del cuadro clínico y la gravedad, siendo una relación inversa con el peso y la edad gestacional, con una mortalidad entre el 10 % y 50 %, cifra que aumenta en aquellos que han sido intervenidos quirúrgicamente (5).

La presentación clínica puede ser insidiosa o fulminante y puede oscilar desde apnea, distensión abdominal y heces sanguinolentas hasta perforación, peritonitis, sepsis, shock y muerte(6).

Por otro lado, la literatura científica describe que la patología es multifactorial, empieza con una barrera intestinal inmadura, alteraciones innatas y adaptativas del huésped. Adicionalmente, las respuestas inmunitarias y el microbioma intestinal juegan papeles importantes (2).

Dentro del diagnóstico diferencial de la ECN incluye infecciones (sistémicas o intestinales), obstrucción gastrointestinal, vólvulo y perforación intestinal aislada (7).

El diagnóstico de la ECN puede ser difícil, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, porque no existe una definición de caso inequívoca (8). Aunque existen algunos signos clínicos altamente sugestivos de la enfermedad, como los descritos a continuación: 1— aspirado gástrico bilioso o emesis, 2— distensión abdominal, 3— sangre oculta o macroscópica en las heces (sin fisura), y uno o más de los siguientes 3 hallazgos radiográficos: 1— neumatosis intestinal, 2— gas hepatobiliar, 4— neumoperitoneo (9).

A pesar de los avances científicos, todavía desconocemos la etiopatogenia de esta enfermedad. Se han citado diversos factores que podrían estar involucrados en su génesis, entre ellos la prematuridad, la alimentación enteral, las infecciones bacterianas, la inmadurez intestinal, episodios hipóxico-isquémicos, la isquemia gastrointestinal perinatal asociada a asfixia perinatal, la colonización bacteriana del intestino y la introducción temprana de alimentación enteral con fórmulas lácteas artificiales (11). Además, los recién nacidos prematuros presentan una barrera intestinal inmadura con uniones deterioradas entre células epiteliales, una disminución en la capa mucociliar y una reducción en el número y la función de las células de Paneth (10).

El tratamiento médico consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, suspender la alimentación enteral, decompresión gástrica, antibióticos sistémicos, asistencia respiratoria, nutrición parenteral y corrección de las alteraciones hematólogicas y/o electrolíticas que pudieran estar presentes (6). Así mismo, existen diferentes indicaciones para manejo quirúrgico que incluyen: evidencia de perforación diagnosticada en radiografías o paracentesis abdominal positiva (heces o microorganismo en la tinción de Gram del líquido peritoneal). Por otra parte, el fracaso del manejo médico, asa intestinal única fija en las radiografías, eritema de la pared abdominal, o una palpable masa, son indicaciones relativas para la cirugía(12).

Es importante para los procesos de vigilancia en salud pública, el monitoreo de las infecciones asociadas a la atención en salud, porque permite la generación y fortalecimiento de estrategias para impactar en la disminución de la morbimortalidad de los recién nacidos. De esta manera, aumentar la expectativa de vida, mediante acciones de promoción de la salud, prevención y el control de enfermedades.

La justificación para realizar este estudio de caso relacionado con enterocolitis necrotizante, radica en el hecho de que se constituye en una enfermedad gastrointestinal adquirida en el ámbito hospitalario y algunas veces adquirida durante el proceso de atención de salud, con una importante carga de morbilidad y mortalidad en recién nacidos durante los primeros días de vida. Asimismo, esta afección se posiciona como la causa más común de trastornos gastrointestinales graves en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Por otro lado,

se presenta como una emergencia médico-quirúrgica, en la que la detección temprana y el tratamiento oportuno mejoran significativamente las tasas de supervivencia de los pacientes.

Reporte de Caso

Recién nacido afiliado al régimen subsidiado, de sexo femenino, a término (37 semanas) a partir de ecografía efectuada en el segundo trimestre de gestación. La madre de 36 años, promiscua, octavo embarazo (G8P7A0). El Parto es atendido vía cesárea programada por patología materna (VIH confirmado 16/06/2021 sin adherencia al tratamiento) y presentación podálica. En el nacimiento se encuentra peso de 2.255 gramos (bajo peso para la edad gestacional); adaptación neonatal espontánea, APGAR al minuto de 8/10, a los 5 minutos de 9/10, a los 10 minutos de 10/10, recién nacido activo, reactivo, vigoroso, llanto fuerte, rosado, normocéfalo, fontanela normotensa, paladar íntegro, orejas y ojos de implantación normal, pero con macroftalmia derecha, las fosas nasales permeables, abdomen blando, no se palpan masas, ni megalias, ónfalo ligado.

Posteriormente, la recién nacida fue trasladada a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, por riesgo de transmisión vertical y bajo peso al nacimiento. El primer día de nacida (06/09/2021) inician tratamiento antirretroviral con el triconjugado: Zidovudina (4 mg/kg/dosis cada 12 h) 9 mg VO cada 12 horas, Lamivudina (2 mg/kg/dosis cada 12 h) 4.5 mg VO cada 12 horas (estos dos programados para dar continuidad durante 6 semanas) y Nevirapina (6 mg/kg/dosis cada 12 h) 13.5 mg VO cada 12 horas (para continuidad durante 4 semanas). Además, empieza nutrición vía oral por gavage con leche de fórmula para prematuros con 25-30 mililitros cada 3 horas, aumentando gradualmente todos los días de acuerdo con el peso.

No se registraron datos de intolerancia hasta el séptimo día de vida (13/09/2021), en que se notifican síntomas de ECN tales como deposición con pintas de sangre, hiperglucemia y distermia (37,7 °C). Al examen físico con el abdomen distendido, aparentemente doloroso, taquicardia, reticulado e hipo perfundido, por lo que se deja SNG a drenaje y se continúa nutrición enteral a tolerancia.

Al octavo día (14/09/2021) los síntomas empeoraron. Requirió suplencia de oxígeno de alto flujo por desaturación de 72 %, polipnea y cianosis. Se toman hemocultivos y se realiza punción lumbar. Presentó inestabilidad hemodinámica, necesitando soporte de inotrópicos con Dobutamina 10 mg/kg/min y Noradrenalina a 0.03 mg/kg/min. Luego, inician tratamiento antibiótico empírico con Piperacilina, Tazobactam (150-300 mg/kg/día, repartidos en 3 dosis) y Metronidazol (4 mg/kg/dosis cada 12 horas), continuó con tratamiento antirretroviral.

El 15/09/2021 estuvo en malas condiciones generales con iguales requerimientos de soporte inotrópico y vasopresor, adicionalmente con desequilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia de 128 mEq/l, hiperkalemia de 6,6 mEq/l y acidemia metabólica.

Reporte de paraclínicos a este momento: cuadro hemático con leucopenia severa (1.300), neutropenia y trombocitopenia (5.000), abdomen distendido con edema de pared, doloroso, equimosis en fosa iliaca derecha y leve coloración violácea en

región periumbilical. Por otra parte, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) descarta una neuro infección.

Posteriormente, se observó la sonda orogástrica con drenaje bilioso oscuro. Fue llevado a una radiografía de abdomen en donde se evidenció la perforación de asas intestinales con posible necrosis intestinal masiva, neumatosis en los cuatro cuadrantes. En este momento se hizo diagnóstico de ECN.

Por lo anterior se solicitó valoración por cirujano pediátrico, quien practica paracentesis en flanco derecho, obteniendo líquido hemo purulento del cual se aisló *Enterococos Faecalis* más *E. Coli*. Se deja drenada de Penrose funcional.

El 17/09/2021 suspenden piperacilina Tazobactam más metronidazol y escalonan la terapia antibiótica a Meropenem con 48 mg / cada 8 horas de manera empírica (20 mg/kg/dosis). La evolución no fue favorable, los especialistas anotan el 19/09/2021 un alto riesgo de muerte cuando encontraron salida de meconio a través del dren de Penrose. Finalmente, el 20/09/2021 falleció a las 02:09 horas.

Discusión

De acuerdo con la evolución de la paciente y pese a que solo presentaba riesgo de infección vertical por VIH e inicio de antirretrovirales (en ausencia de prematuridad), se podría llegar a relacionar la ECN con la administración de estos fármacos, como sugiere la evidencia científica; pues los retrovirales generan efectos secundarios que podrían favorecer la colonización de microorganismos oportunistas y efectos gastrointestinales que complican el cuadro clínico (8,9).

Se han identificado dos mecanismos que podrían explicar la hipótesis del aumento en el riesgo de desarrollar ECN en pacientes prematuros que han sido expuestos al VIH: La exposición al VIH durante la vida fetal y el uso de zidovudina (13).

Se ha planteado que la toxicidad mitocondrial de la zidovudina también podría explicar la aparición de hipo peristalsis y pseudo obstrucción intestinal. Los bajos niveles de ADN mitocondrial al nacer y la observación común de síntomas gastrointestinales en adultos que presentan defectos del ADN mitocondrial soportan dicha hipótesis (13).

En el estudio de *De Carolis MP. et al.*, concluyen que la terapia antirretroviral pudo haber sido el principal factor de riesgo para la manifestación de la ECN en el paciente de su publicación. Además, señalan que la Zidovudina en bebés prematuros con retraso del paso de meconio o incluso en presencia de otros factores de riesgo para ECN, puede acelerar la cascada de eventos que conducen a esta patología (14).

En un estudio del 2005 de *Desfrere Et al.* Se planteó la hipótesis de que la expresión alterada de IL-12 y la mitocondropatía inducida por zidovudina, observada en los bebés expuestos al VIH, pueden contribuir al desarrollo de ECN. Su estudio se limitó a los bebés prematuros, y sugirió que la exposición al VIH podría aumentar el riesgo de ECN del lactante inmaduro (15).

El grupo de *Ida González*, en Cuba, encuentra en otro prematuro de 33 semanas, quien recibió de manera profiláctica Zidovudina, por nacer con madre VIH positiva, el desarrollo de ECN a los 6 días de nacido. El único factor de riesgo adicional

a la prematura había sido la administración de este medicamento (16).

Por otra parte, en el año 2005 el grupo de investigación alemán de Thomas Schmitza observaron un caso de ECN en un recién nacido a término sin factores de riesgo identificables distintos de nacer de una madre seropositiva. El manejo antibiótico inicial incluye ampicilina y gentamicina, con un esquema para esa época antirretroviral profiláctico con Zidovudina a 1.3 mg/kg 4 veces al día (17).

En recién nacidos prematuros, se ha reportado como efecto protector en contra de la ECN, la leche humana (4), dado que tiene varias proteínas bioactivas con propiedades antiinflamatorias inherentes, contiene varios factores que promueven el crecimiento epitelial intestinal y modifican el microbioma intestinal en desarrollo (18). Sin embargo, no ha sido demostrado que la lactancia materna sea un factor protector contra la ECN en recién nacidos a término (9). Finalmente, si los recién nacidos a término ingresan en la UCIN con condiciones que probablemente ocasionen una perfusión mesentérica reducida, se debe tener cuidado de no sobrealimentarlos con leche de fórmula basada en leche de vaca (9).

Cabe mencionar que la falta de controles prenatales, y la poca adherencia al tratamiento retroviral por parte de la madre, no permitió identificar los riesgos obstétricos y perinatales, aumentando el riesgo de presentar bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional factores que contribuyen también al desarrollo de ECN (19).

Es importante mencionar que la adaptación neonatal de la recién nacida fue adecuada, descartando así la presencia de hipoxia perinatal en este caso, como factor de riesgo para ECN, pues de acuerdo con la valoración del APGAR realizada al minuto a los cinco y a los diez minutos la recién nacida respondió adecuadamente sin requerimiento de atención médica.

Conclusiones

1. Los tratamientos con Zidovudina en recién nacidos, favorecen el incremento en el riesgo de desarrollar ECN, principalmente si su administración es vía enteral.
2. La adherencia a guías y protocolos por parte del personal asistencial es de suma importancia para garantizar un tratamiento seguro y eficaz.
3. En el cuadro clínico de este caso se identificaron algunas condiciones como taquicardia, deterioro respiratorio, distensión abdominal, edema, residuo gástrico, biliosos, hemorragia digestiva baja, desequilibrio electrolítico, inestabilidad hemodinámica y acidosis metabólica; los hallazgos radiológicos en abdomen fueron neumatoses intestinales en los cuatro cuadrantes y necrosis de asas intestinales; todos estos signos y síntomas se encuentran referenciados en la literatura científica y corresponden a ECN estratificación IIIB.
4. Se debe evaluar periódicamente la condición clínica y radiológica de los pacientes con diagnóstico de ECN. Así mismo, instaurar un manejo médico-nutricional oportuno y apropiado a cada caso.

5. Es importante fomentar la creación de los bancos de leche humana como una estrategia para la supervivencia neonatal e infantil, teniendo en cuenta que la alimentación con leche humana para los neonatos hospitalizados con patologías como VIH garantizan la seguridad alimentaria y nutricional, contribuyendo a disminuir la morbimortalidad neonatal e infantil.

6. El manejo clínico en presencia de enterocolitis necrotizante debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario con participación del comité de infecciones, quien debe garantizar el seguimiento y las medidas de control de un posible brote.

7. Considerando el impacto que tiene la ECN en nuestra sociedad, es importante la realización de estudios y el desarrollo de estrategias que permitan una disminución tanto de su incidencia como de su morbimortalidad.

Agradecimientos

Hospital Federico Lleras Acosta, Comité de ética institucional.

Conflictos de interés

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. Vol. 48, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2021. p. 229–50.
2. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. Vol. 31, Neurogastroenterology and Motility. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
3. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: New insights into pathogenesis and mechanisms. Vol. 13, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group; 2016. p. 590–600.
4. Neu J, Mihatsch W. Recent developments in necrotizing enterocolitis. In: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. SAGE Publications Inc.; 2012.
5. Daza W, Ramos N, Silva J. Caso Clínico N° 5 (junio 2009): ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE.
6. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Jan 20; 364(3):255–64. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1005408>
7. Holland AJA, Shun A, Martin HCO, Cooke-Yarborough C, Holland J. Small bowel perforation in the premature neonate: Congenital or acquired? Pediatric Surgery International. 2003 Aug; 19(6):489–94.
8. Gephart SM, Gordon P v., 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. Seminars in Pediatric Surgery. 2018 Feb 1; 27(1):3–10.
9. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon P v. Necrotizing Enterocolitis in Term Infants. Vol. 40, Clinics in Perinatology. 2013. p. 69–78.
10. Denning TW, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PW. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. Vol. 41, Seminars in Perinatology. W.B. Saunders; 2017. p. 15–28.

11. Sandoval-Martínez DK, Jaimes-Sanabria MZ, Jiménez-Vargas FL, Chaparro-Zaraza DF, Manrique-Hernández EF, Diana Sandoval CK. Práctica basada en la evidencia Enterocolitis necrotizante Miedo a la muerte. 23. Disponible en: <https://doi.org/10.29375/issn.0123-7047>
12. Akhil Maheshwari, Laura L Corbin, Robert L Schelonka. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology*. 2011;1:39–53.
13. Desfrere L, de Oliveira I, Goffinet F, el Ayoubi M, Firtion G, Bavoux F, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers.
14. Maria Pia De Carolis, Serafina Lacerenza, Daniele De Luca, Iliana Bersani, Simonetta Costa, Costantino Romagnoli. Is neonatal antiretroviral therapy a risk factor for NEC occurrence? *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2010; 52:108–10.
15. Desfrere L, de Oliveira I, Goffinet F, el Ayoubi M, Firtion G, Bavoux F, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers.
16. Ida González Núñez IMDJMETRJPÁDBC v. Enterocolitis necrosante en un niño prematuro hijo de padres VIH+. 2009.
17. Thomas Schmitza KW, CFS, EE and MO, a D of N b O and c PP and ICVKCUBGermany. Exposure to HIV and antiretroviral medication. *AIDS*. 2006;(20:1081–1091.):2–3.
18. Underwood MA, Gaerlan S, de Leoz MLA, Dimapasoc L, Kalanetra KM, Lemay DG, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: Absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatric Research*. 2015 Dec 1;78(6):670–7.
19. Javier Torres, Laura Lorena Espinosa, Ángela Marcela García, Alejandra María Mideros, Enrique Usubillaga. Características de recién nacidos con enterocolitis necrotizante en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Colombia Médica*. 2011; 42(0120–8322).