

# El riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con cardiopatía congénita

C.A. De La Torre, M. Miguel, L. Martínez, R. Aguilar, S. Barrena, L. Lassaletta, J.A. Tovar

*Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

## RESUMEN

**Introducción.** La enterocolitis necrosante (NEC) es la enfermedad quirúrgica gastrointestinal más común en neonatos. La cardiopatía congénita (CC) es causa de morbimortalidad infantil y está asociada a factores considerados de riesgo para NEC. Nuestro objetivo es analizar los factores de riesgo para NEC en neonatos con CC.

**Pacientes y métodos.** Analizamos una cohorte compuesta por pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con CC desde enero de 2003 hasta diciembre de 2008. La variable dependiente fue el diagnóstico de NEC. Las variables independientes incluyeron los factores de riesgo asociados con NEC y con el tipo de cardiopatía congénita. El análisis estadístico uni y multivariante fue realizado con SPSS 15.0. Los riesgos relativos (RR) se presentan con intervalos de confianza del 95%.

**Resultados.** De los 7.803 pacientes, 935 (11,9%) presentaron CC. Entre ellos, 70 presentaron NEC (RR 8,4-17,8), 31 de los cuales requirieron tratamiento quirúrgico. El análisis univariante demostró que fueron factores de riesgo para NEC la edad gestacional menor de 28 semanas, el peso al nacimiento menor de 1.500 g, la talla menor de 40 cm, el Apgar menor de 8, la inestabilidad hemodinámica, la sepsis de origen no abdominal, la presencia de ductus arterioso persistente, el tratamiento médico del ductus y el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía, mientras que fue factor protector la nutrición enteral precoz. De todos ellos, el análisis multivariante demostró que los factores de riesgo asociados de manera independiente fueron: peso al nacer menor de 1.500 g (RR:2-7,4), necesidad de corrección quirúrgica de la cardiopatía (RR:2,2-7,1) y presentar un cuadro de sepsis independiente de la enterocolitis (RR:1,1-3,9).

**Conclusiones.** La incidencia de NEC es mayor en neonatos con cardiopatía congénita que en el resto de los recién nacidos. El riesgo es aún mayor si el paciente presenta un peso al nacimiento menor de 1.500 g, es intervenido quirúrgicamente de la cardiopatía o presenta un cuadro de sepsis de origen no abdominal. Es en esta subcohorte de pacientes en los que el cirujano infantil y el neonatólogo deben establecer mayor vigilancia por el riesgo de enterocolitis.

**PALABRAS CLAVE:** Enterocolitis necrosante; Cardiopatía congénita; Factores de riesgo.

**Correspondencia:** Dr. Carlos Andrés de la Torre Ramos. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid. E-mail: carlosgeli@hotmail.com

*Trabajo presentado en el XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Sevilla, 20-24 de Mayo de 2009*

Recibido: Mayo 2009

Aceptado: Julio 2010

## THE RISK OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART DISEASE. A SINGLE INSTITUTION-COHORT STUDY

### ABSTRACT

**Background/Aim.** Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common gastrointestinal surgical disease among neonates. Congenital heart disease (CHD) is also a significant cause of infant morbidity and mortality and it is usually associated with prematurity, low birth weight, pulmonary and gastrointestinal disease, conditions that also account for the development of NEC. Our aim is to analyze the incidence and the risk factors for NEC in neonates with CHD admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in a 6 years period.

**Methods.** All patients admitted in the NICU from January 2003 to December 2008 comprised the cohort of this study. The primary outcome measure was the development of NEC in any stage. Sixteen independent variables were selected to include those factors previously correlated with NEC. Uni and multivariate statistical analysis were performed with SPSS 15.0 for Windows. Relative Risks (RR) are presented with 95% confidence intervals.

**Results.** 935 out of the 7803 neonates admitted during this period, 935 (11.9%) presented a CHD. Among them, 70 also had NEC (RR 8.4-17.8), 31 requiring surgical treatment (Bell stages III and IV). The risk for NEC was specially increased if CHD needed surgical correction (2.1-5.1) and among babies with very low birth weight (VLBW, <1,500 g) (2-4.8). After multivariate analysis the only independent variables associated with an increased risk of NEC were birth weight less than 1,500 g (2.2-7.4), the need of surgical correction of CHD (2.2-7.1) and a clinical picture of septicaemia (1.1-3.9).

**Conclusions.** The incidence of NEC is greater in neonates with CHD than in the normal newborn population. Early recognition of NEC should be warranted among CHD patients, specially in those with VLBW, surgical treatment of CHD and sepsis. In this sub-cohort of patients an increased risk of NEC should be suspected.

**KEY WORDS:** Necrotizing enterocolitis; Congenital heart disease; Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la patología gastrointestinal más frecuente en el periodo neonatal, afectando entre el 5 y el 15% de los pacientes nacidos por debajo de 30

semanas o con peso al nacimiento menor de 1.500 g<sup>(1)</sup>. Existe una amplia evidencia sobre el riesgo que representa la cardiopatía congénita para el desarrollo de una NEC tanto en recién nacidos a término como en prematuros<sup>(2-4)</sup>. De hecho, ambas patologías se encuentran de alguna manera interrelacionadas, puesto que la incidencia de NEC es mayor entre neonatos con CC que en aquellos que no la presentan<sup>(5)</sup>, alcanzando una incidencia hasta al 7%<sup>(2)</sup> y una mortalidad obviamente más alta que entre pacientes con NEC pero sin cardiopatía.

A pesar de esta elevada incidencia, poco se sabe de los factores de riesgo para desarrollar NEC entre los pacientes cardiopatas. Se han propuesto algunos como la prematuridad, la hipoplasia de ventrículo izquierdo, la presencia de truncus arterioso, la hipoperfusión, el *shock* y el uso de prostaglandinas<sup>(2,3,5,6)</sup>. Además, muchos de los clásicamente relacionados con el inicio de la enterocolitis, como la prematuridad o el bajo peso, también están presentes en un alto porcentaje de los recién nacidos cardiopatas.

El objetivo de nuestro trabajo es intentar identificar aquellos factores de riesgo presentes en los pacientes con CC que aumentan el riesgo de padecer NEC. De esta manera, se podrían establecer mecanismos de vigilancia más estrechos que permitieran identificar a esta subcohorte de pacientes de una manera más precoz, mejorando su pronóstico y disminuyendo las secuelas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario La Paz en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2003 y 15 de diciembre de 2008. De todos ellos, seleccionamos aquellos ingresados por cualquier tipo de cardiopatía. La variable dependiente fue el haber presentado un cuadro compatible con cualquier estadio de Bell de NEC. Como variables independientes, decidimos incluir las relacionadas en la literatura médica o según nuestra experiencia clínica con la NEC y aquellas que tenían relación con el tipo o tratamiento de la cardiopatía.

Entre las primeras, incluimos la edad gestacional, el peso y talla del recién nacido, el Apgar a los 5 minutos, la presencia de malformaciones asociadas, el inicio de nutrición enteral y la presencia de cuadros de inestabilidad hemodinámica o de sepsis independientes de su cardiopatía y de origen no abdominal. Las relacionadas con la cardiopatía fueron la presencia de ductus arterioso persistente, si la cardiopatía era compleja (cianósante o de los grandes vasos), la necesidad de tratamiento médico, si en este se incluyeron las prostaglandinas, la indometacina o el ibuprofeno, si la cardiopatía requirió tratamiento quirúrgico y si en este fue necesario el uso de una bomba de perfusión extracorpórea.

El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS15.0 para Windows. Todas las variables se convirtieron en dicotómicas para un análisis más sencillo, estableciendo los límites

**Tabla I** Características de los pacientes con CC. En la primera columna se indica el número de pacientes con CC que presentaba cada una de las variables independientes recogidas, mientras que en la segunda se muestra el número y porcentaje de estos pacientes que además sufrieron un episodio de NEC.

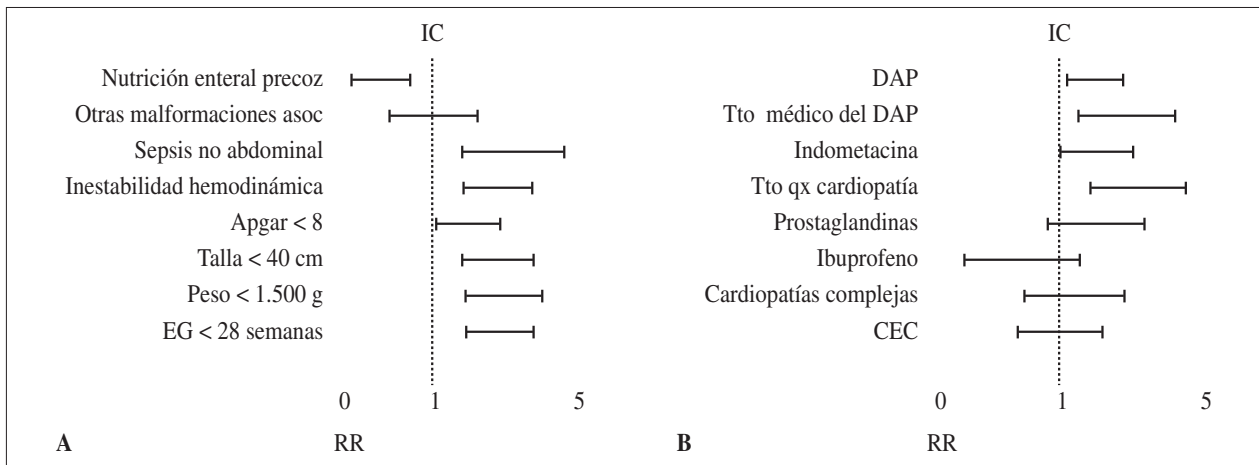
Variable independiente	Pacientes con CC	Pacientes con CC y NEC
Edad gestacional < 28 sem	190	32 (16,8%)
Peso < 1.500 g	345	47 (13,6%)
Talla < 40 cm	318	45 (14,1%)
Apgar < 8	411	44 (10,7%)
Malformaciones asociadas	79	9 (11,4%)
Nutrición enteral precoz	687	35 (5,1%)
Inestabilidad hemodinámica	137	26 (19%)
Sepsis no abdominal	267	44 (16,5%)
Ductus arterioso permeable	521	54 (10,4%)
Cardiopatía compleja	135	16 (11,8%)
Tratamiento médico de la cardiopatía	465	54 (11,6%)
Prostaglandinas	58	10 (17,2%)
Indometacina	193	27 (14%)
Ibuprofeno	78	4 (5,1%)
Indometacina + Ibuprofeno	6	0
Cirugía para la cardiopatía	229	38 (16,6%)
Circulación extracorpórea	78	10 (12,8%)

de cada una de ellas según las evidencias disponibles en la literatura médica. Se realizaron técnicas de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher para la comparación univariante de las variables independientes frente a la dependiente. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística, incluyendo en el modelo aquellas variables que en análisis univariante obtuvieron un p valor menor de 0,2. Al tratarse de un estudio de cohortes, el estadístico usado fue el riesgo relativo (RR), que se presenta con su intervalo de confianza al 95%.

## RESULTADOS

De los 7.803 pacientes ingresados en UCIN durante el periodo de estudio 935 (11,9%) presentaron CC. De ellos, 70 presentaron un cuadro diagnosticado como NEC, lo que establece la incidencia en nuestro medio en el 7,48%. El RR para padecer NEC entre los pacientes con CC ingresados en la UCIN fue del 8,4-17,8 respecto a los pacientes sin CC. Durante este periodo se diagnosticaron un total de 120 pacientes con NEC entre todos los pacientes ingresados en la UCIN.

Las cardiopatías que presentaron estos 70 pacientes con NEC fueron ductus arterioso permeable como cardiopatía única (n=41), trasposición de grandes vasos (6), CIV (5), coartación aórtica (3), tetralogía de Fallot (3), truncus arterioso (2), canal aurícula-ventricular (2), CIA (4), ventrículo derecho hipoplásico (1), estenosis pulmonar (1), hipoplasia de arco aórtico (1) y atresia de arteria pulmonar (1).



**Figura 1. A)** Representación de las variables independientes relacionadas con el recién nacido. Se muestra el riesgo relativo (RR) con su IC 95%. La línea discontinua marca el RR=1 o ausencia de riesgo. Las variables cuyos IC queden a la derecha del 1 se consideran factores de riesgo, mientras aquellos que queden a la izquierda se considerarán factores protectores. Las variables cuyo IC incluya el valor 1 no alcanzan significación estadística. **B)** Representación de las variables independientes relacionadas con la cardiopatía. Se exponen en una gráfica similar a la anterior.

Las características del grupo de pacientes con CC respecto a las variables independientes recogidas se exponen en la Tabla I. Las más frecuentemente encontradas entre los pacientes fueron la presencia de un ductus arterioso permeable, la necesidad de tratamiento médico de la cardiopatía y un Apgar menor de 8 a los 5 minutos de vida. Además, las que se encontraron con mayor frecuencia entre los pacientes con CC y NEC fueron la inestabilidad hemodinámica, el tratamiento con prostaglandinas y una edad gestacional menor de 28 semanas.

El análisis univariado demostró que las variables independientes asociadas a la enterocolitis fueron múltiples, y aparecen recogidas en la figura 1. Entre las representativas de las características del neonato fueron factores de riesgo la edad gestacional menor de 28 semanas (RR 2-4,9), el peso menor de 1.500 g (2-5,3), la talla menor de 40 cm (1,9-4,9), el apgar menor de 8 a los 5 minutos (1,2-3,4), la inestabilidad hemodinámica (1,9-4,9) y la presencia de sepsis de origen no abdominal (2,4-6,2), mientras que fue factor protector el inicio precoz (antes de los 3 días de vida) de la nutrición enteral (0,3-0,8).

Además, de aquellas variables relacionadas con la cardiopatía, fueron factores de riesgo para NEC en el análisis univariante la presencia de ductus arterioso persistente (1,3-3,8), la necesidad de tratamiento médico de la cardiopatía (1,7-4,9), el uso de indometacina (1,1-3,2) o el que la anomalía requiriese tratamiento quirúrgico (2-5).

Para el análisis multivariante se incluyeron todas las variables anteriores y, además, aquellas que en el univariante habían obtenido un p valor menor de 0,2 con respecto a la variable dependiente. Tras descartar a las no relacionadas con ella, el análisis mostró que las relacionadas con la NEC fueron tan solo 3: el peso al nacimiento menor de 1.500 g (2-7,4, la necesidad de corrección quirúrgica de la cardiopatía (2,2-7,1) y presentar un cuadro de sepsis de origen no abdominal (1,1-3,9).

## DISCUSIÓN

Este trabajo demuestra en un estudio de cohortes retrospectivo que la cardiopatía congénita y la enterocolitis necrosante están sin duda relacionadas. La alta incidencia en nuestro medio de NEC asociada a CC y el hecho de que más de la mitad de los cuadros de enterocolitis habidos durante el periodo de estudio se diesen en pacientes con cardiopatía habla a favor de esta relación. La principal novedad de nuestro trabajo es la identificación de 3 factores de riesgo en los pacientes con CC que están relacionados de manera independiente con la NEC: el peso al nacimiento, la cirugía de la cardiopatía y la sepsis de origen no abdominal.

Mientras que el cuadro clínico de NEC es bien reconocido, su etiopatogenia sigue albergando incógnitas. En la NEC, la mucosa intestinal es dañada por las bacterias entéricas pudiendo producir afección de toda la pared con necrosis intestinal, septicemia y muerte en casos graves. El riesgo de padecer NEC es inversamente proporcional a la edad gestacional. El predominio de este factor de riesgo sugiere que la inmadurez de la mucosa intestinal es un factor predisponente importante<sup>(2,3)</sup>. No obstante, hay otros factores que contribuyen al daño de la mucosa, pues muchos prematuros no presentan NEC y a veces pacientes a término sí la sufren<sup>(7)</sup>. De los distintos trabajos recogidos en la literatura científica, son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con la NEC<sup>(8)</sup> y que, en último término, desencadenarían una respuesta inflamatoria que iniciaría el cuadro de enterocolitis<sup>(9-11)</sup>.

Además, la CC se presenta en el 3% de los neonatos fallecidos. Mientras que su mortalidad en el periodo neonatal inmediato está disminuyendo, los neonatos que sobreviven presentan un incremento del riesgo de padecer enfermedades pulmonares, neurológicas y gastrointestinales, entre las que se incluyen la NEC, puesto que gran cantidad de CC se asocian a bajo peso al nacimiento, prematuridad, crecimiento

intrauterino retardado, hipoperfusión periférica, etc. Es decir, factores que son considerados de riesgo para padecer enterocolitis<sup>(2,3,12-14)</sup>.

Además, la CC está asociada al aumento de la cascada inflamatoria tanto en el periodo pre como postoperatorio. El fallo cardíaco se asocia a la producción de endotoxinas sistémicas y citokina miocárdica. Se ha visto que preoperatoriamente estos pacientes presentan aumento de TNF-alfa. Este aumento de factores de inflamación conducen a un aumento de la susceptibilidad a enfermedades con componente inflamatorio entre las que se incluye la NEC<sup>(5)</sup>.

En nuestro trabajo, la elección de los factores de riesgo o variables independientes se ha basado en la evidencia bibliográfica referida más arriba y en la experiencia de nuestro Centro. Estudios previos demostraron como principal cardiopatía asociada a NEC el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, truncus arterioso<sup>(3)</sup> y aquellas que produjeran alteraciones en el flujo diastólico en aorta descendente<sup>(15)</sup>. Decidimos por ello hacer un subgrupo de cardiopatías incluyendo aquellas cardiopatías congénitas cianosantes y malformaciones de los grandes vasos.

Es verdad que algunas otras variables no han podido recogerse debido a la complejidad o ausencia del dato en la historia clínica, como por ejemplo la necesidad de canalización de arteria umbilical. Sin embargo, el espectro de variables recogidas creemos que sobrepasa el necesario para intentar entender la relación entre estas dos entidades.

La metodología elegida, el estudio de cohortes retrospectivo, facilita la identificación de los factores de riesgo. Gracias a la escasa pérdida de pacientes o de sus historias clínicas, al alto nivel de seguimiento y fidelidad de los niños con CC y a la exhaustiva recogida de los datos, el análisis multivariante pudo hacerse con más de 800 de los 935 pacientes incluidos en la cohorte. Llama la atención el alto número de variables que en el análisis univariante estaban relacionadas con la enterocolitis, por lo que el multivariante se ofrecía como la mejor opción para identificar aquellas relacionadas de manera independiente.

Llama la atención que entre estas variables se encuentra la necesidad de tratamiento quirúrgico de la CC. Aunque la mayoría de los casos de NEC entre pacientes con CC ocurren antes de la intervención quirúrgica<sup>(16)</sup>, los pacientes que se operan mediante *bypass* cardiopulmonar están sometidos a una disminución del flujo en el territorio mesentérico, especialmente aquellos que se someten a hipotermia profunda y secuestro circulatorio<sup>(17,18)</sup>. A esto se le suma que el 25% de los pacientes intervenidos sufren síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio, lo que puede aumentar el riesgo de NEC<sup>(5)</sup>.

En conclusión, tanto NEC como la CC son causa de una alta morbi-mortalidad neonatal. Ambas presentan factores de riesgo compartidos, pero hay una mayor incidencia de NEC entre pacientes con CC que en los neonatos que no la presentan. De nuestro estudio se puede concluir que las variables que en los pacientes cardiopatas se asociaban de manera independiente a un mayor riesgo de NEC fueron el peso menor de 1.500 g, la necesidad de corrección quirúrgica de la cardiopatía y el

presentar un cuadro de sepsis independiente de la enterocolitis. Es en este grupo de pacientes con cardiopatía en el que se deberá prestar especial atención por parte del neonatólogo y del cirujano pediátrico y sospechar en ellos de forma más precoz la posibilidad de que presenten una enterocolitis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2008; 35: 251-272.
2. Leung MP, Chau KT, Hui PW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *J Pediatr*. 1988; 113: 1044-1046.
3. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2000; 106: 1080-1087.
4. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 1039-1042.
5. Giannone PJ, Luce WA, Nankervis CA, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Life Sci*. 2008; 82: 341-347.
6. Fatica C, Gordon S, Mossad E, et al. A cluster of necrotizing enterocolitis in term infants undergoing open heart surgery. *Am J Infect Control*. 2000; 28: 130-132.
7. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007; 27: 437-443.
8. Petrosyan M, Guner YS, Williams M, et al. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25: 309-318.
9. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, et al. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 437-442.
10. Stout G, Lambert DK, Baer VL, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol*. 2008; 28: 556-560.
11. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, et al. Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17: 255-265.
12. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, et al. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2009; 123: e901-906.
13. Laussen PC. Neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 220-226.
14. Bolisetty S, Lui K, Oei J, et al. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 1226-1230.
15. Carlo WF, Kimball TR, Michelfelder EC, et al. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2007; 119: 330-335.
16. Dees E, Lin H, Cotton RB, et al. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr*. 2000; 137: 653-659.
17. Malagon I, Onkenhout W, Klok G, et al. Gut permeability in paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 181-185.
18. Malagon I, Onkenhout W, Klok M, et al. Gut permeability in neonates after a stage I Norwood procedure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 547-549.