

**ALIMENTACIÓN ORAL TEMPRANA vs TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS
DE MUY BAJO PESO Y ENTEROCOLITIS NECROSANTE**

GERMAN LAURO PRADILLA ARENAS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2005**

**ALIMENTACIÓN ORAL TEMPRANA vs TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS
DE MUY BAJO PESO Y ENTEROCOLITIS NECROSANTE**

GERMAN LAURO PRADILLA ARENAS

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título
de Especialista en Epidemiología**

**Tutor
Dr. LUIS ALFONSO PÉREZ**

**Asesor Epidemiológico
Dr. FIDEL LATORRE**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2005**

RESUMEN

TÍTULO: ALIMENTACIÓN ORAL TEMPRANA VS. TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO Y ENTEROCOLITIS NECROSANTE*

AUTOR: GERMAN LAURO PRADILLA ARENAS**

PALABRAS CLAVES: enterocolitis necrosante (ECN), nutrición enteral mínima, recién nacido pretérmino

Determinar la incidencia de ECN en recién nacidos menores o iguales a 1.500 gramos de peso asignados a dos grupos diferentes de alimentación enteral en la sala de recién nacidos del Hospital Universitario Ramón González Valencia, comparando la ganancia de peso y la estancia hospitalaria en los RNPT alimentados enteralmente en forma temprana vs. tardía.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado ciego, con niños entre 750 y 1.500 gramos de peso y edad gestacional entre 27 y 32 semanas nacidos en sala de partos desde agosto de 1997 a enero de 2005 con menos de dos días de vida y a quienes no se les hubiese iniciado vía oral.

Resultados: se incluyeron 239 pacientes quienes fueron designados en forma aleatoria a los diferentes grupos de estudio: 35 pacientes (56.49%) para alimentación temprana y 104 pacientes (43.51%) para alimentación tardía. Se encontraron 9 casos de CN en alimentación tardía y 14 en alimentación temprana.

Conclusiones: la incidencia de ECN y la mortalidad de pacientes durante el estudio no presentaron diferencia estadísticamente significativas en los dos grupos de alimentación. La estancia hospitalaria durante el presente estudio no presentó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de alimentación pero si tuvo significancia clínica.

La ganancia de peso del recién nacido al momento del egreso hospitalario tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a favor de la alimentación tardía.

Dada la no variación de la incidencia de ECN en el grupo de alimentación enteral temprana y de acuerdo a los beneficios que la alimentación enteral mínima provee tanto a la motilidad como a la estimulación poética y hormonal gastrointestinal es recomendable iniciar la vía oral de manera temprana.

*Proyecto de grado

**Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Epidemiología. Dr. Luis Alfonso Pérez.

SUMMARY

TITLE: ORAL EARLY NOURISHMENT LATE VS. IN NEWBORN CHILDREN OF VERY LOW WEIGHT AND ENTER COLITIS NECROSANTE^{*}

AUTOR: GERMAN LAURO PRADILLA ARENAS^{**}

KEY WORDS: enter colitis necrosante (ECN), nutrition enterable minim, newborn child pre-terminus

Determines ECN's effect in minor or equal newborn children to 1.500 grams of weight assigned to two groups different from nourishment enteral in the newborn children's room of the University Hospital Ramon Gonzalez Valencia, comparing the profit of weight and the hospitable stay in the fed RNPT enterally in early form vs. late.

Methods: there was realized a clinical controlled randomized blind test(essay), with children between(among) 750 and 1.500 grams of weight and age gestational between 27 and 32 weeks born in room of childbirths from August, 1997 to January, 2005 with less than two days of life and to whom oral route had not begun them.

Results: there were included 239 patients who were designated in random form to the different groups of study: 35 patients (56.49%) for early nourishment and 104 patients (43.51%) for late nourishment. They found 9 CN's cases in late nourishment and 14 in early nourishment.

Conclusions: ECN's effect and the patients' mortality during the study did not present difference statistically significant in both groups of nourishment. The hospitable stay during the present study did not present statistically significant differences in both groups of nourishment but if it (he, she) had significance clinic.

The profit of weight of the newborn child to the moment of the hospitable expenditure had statistically significant differences between both groups in favor of the late nourishment. Given not variation of ECN's effect in the group of nourishment enteral early and in agreement to the benefits that the nourishment enteral minimal provides both to the motilidad and to the poetical and hormonal gastrointestinal stimulation it (he, she) is advisable to initiate the oral route of an early way.

^{*}Proyecto de grado

^{**}Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Epidemiología. Dr. Luis Alfonso Pérez.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1 GENERALIDADES	3
1.2 DEFINICIÓN	4
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.4 ETIOPATOGENIA	6
1.4.1 Papel de la circulación en la patogénesis de la EN	7
1.4.2 Agentes infecciosos	11
1.4.3 Mediadores inflamatorios	13
1.4.4 Papel de la alimentación en la génesis de la EN	14
1.4.5 Otros factores de riesgo relacionados con EN	21
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	21
1.6 EL DIAGNÓSTICO	24
1.7 TRATAMIENTO	27
2. JUSTIFICACIÓN	31
3. OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GENERAL	33

	Pág.
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. HIPÓTESIS	35
4.1 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	35
5. DISEÑO METODOLÓGICO	36
5.1 TIPO DE ESTUDIO	36
5.2 UNIVERSO Y MUESTRA	36
5.2.1 Universo	36
5.2.2 Muestra	36
5.2.3 Tamaño de la muestra	36
5.2.4 Asignación del tratamiento	37
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	37
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	37
5.5 VARIABLES	38
5.5.1 Variables Predictoras	38
5.5.2 Variables de desenlace	38
5.5.3 Otras variables	38
5.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES	38
5.6.1 Definición de variables predictoras	38
5.6.2 Definición de variables de desenlace	39
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	40

	Pág.	
5.8	OBTENCIÓN Y REGISTRO DE LA INFORMACIÓN	41
5.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
5.10	CONTROL DE CALIDAD Y GESTIÓN DE DATOS	49
5.10.1	Control de calidad de procedimientos clínicos	49
5.10.2	Control de calidad de la gestión de los datos	50
6.	RESULTADOS	51
6.1	POBLACIÓN ESTUDIADA	51
7.	DISCUSIÓN	55
8.	CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFÍA		63
ANEXOS		66

LISTADO DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. ESTADIOS MODIFICADOS DE BELL, CRITERIOS PARA ENTEROCOLITIS NECROSANTE	24
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	51
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	52
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	52
TABLA 5. COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO	53
TABLA 6. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	53
TABLA 7. VARIABLES DE DESENLACE	54
TABLA 8. VARIABLES DE DESENLACE	54

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. HISTORIA CLINICA	66
ANEXO B. HISTORIA CLÍNICA	70
ANEXO C. HISTORIA CLÍNICA	71
ANEXO D. NUTRICIÓN PARENTERAL	72
ANEXO E. CARTA DE AUTORIZACIÓN	74
ANEXO F. ESQUEMA DE ALIMENTACIÓN	78
ANEXO G. DEFINICIÓN DE VARIABLES	80

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad grave en los niños pretérmino, y en todos los casos el daño se manifiesta casi exclusivamente después del nacimiento, a pesar de una actividad funcional del intestino in-útero desde la semana 24 de gestación.

Se supone que la adición de alimentación enteral puede proveer un sustrato para la proliferación bacteriana, promoviendo subsecuentemente invasión de la mucosa intestinal, la cual culmina en el espectro clínico de la enterocolitis.^{1,2} De allí surgió la práctica de retardar la alimentación por vía enteral en recién nacidos (RN) de riesgo para el desarrollo de ECN, tales como prematuros o niños con antecedentes de asfixia perinatal antes de los años ochenta. Sin embargo estudios posteriores no han demostrado una relación consistente entre el momento de inicio de la vía oral y la incidencia de ECN y por el contrario se han encontrado beneficios al iniciar la vía oral de forma precoz en niños prematuros, tales como alcanzar requerimientos calóricos mas rápidamente, estimulación de péptidos y hormonas intestinales, movimientos de propulsión intestinal, tener una mejor ganancia de peso, mejor tolerancia a la vía oral llegando mas rápidamente a la alimentación enteral plena, y disminuir complicaciones relacionadas con el

uso prolongado de nutrición parenteral . Dicha alimentación en ausencia de la vía oral puede estar asociada con una variedad de complicaciones serias en los recién nacidos (RN) de muy bajo peso; tales como colestásis, enfermedades metabólicas óseas y atrofia de la mucosa intestinal.

En el servicio de RN del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV) no existen criterios unificados con respecto al momento de inicio de la vía oral en recién nacidos prematuros (RNPT).

De acuerdo a nuestra revisión de la literatura, el inicio de la vía oral temprana, a manera de estímulo, conllevaría beneficios como los ya mencionados y probablemente disminuiría la estancia hospitalaria sin aumentar el riesgo de ECN en estos pacientes; por lo que decidimos validar esta hipótesis realizando un trabajo prospectivo, el cual fue llevado a cabo en el servicio de RN del HURGV, desde agosto de 1997 hasta enero del 2005 teniendo como pacientes a los RNPT entre 750 y 1500 gramos de peso.

Este trabajo culmina con la recolección de pacientes, para completar la muestra necesaria del proyecto realizado en primera fase por la doctora Gaby Díaz, segunda etapa por la doctora Sandra Bayter y a su vez realiza el análisis de variables y ofrece la discusión que fomenta las conclusiones.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 GENERALIDADES

La enterocolitis Necrosante (EN) es un termino usado para describir un común y a menudo devastador desorden gastrointestinal del Recién Nacido (RN). Las primeras descripciones de la enfermedad, se remontan hacia 1838, con un reporte de peritonitis en un feto¹; pero no fue sino hasta el decenio de 1950 en que se utilizo por primera vez el termino EN y los primeros informes se publicaron hacia 1960². En la actualidad, 35 años después sigue sin poderse comprender de manera total su patógenia.

Se ha estimado que la incidencia de EN llega ser del 1 – 5% del total de admisiones la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP)³ incrementándose la incidencia en neonatos nacidos antes del termino y de muy bajo peso al nacer. Un reciente estudio epidemiológico encontró que más del 25% de los niños con pesos menores de 1500 gramos tuvieron

¹La Gamma EF, Ostertag SG, and Birenbaum H. Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. Am J Dis Child 1985; 139: 385 – 389.

²Ostertag SG, La Gamma EF, Reisen CE. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. Pediatrics 1986; 77:275-280.

³Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infant. Neonate 1995; 67: 172-181.

sospecha o confirmación de EN en la UCIP⁴.

1.2 DEFINICIÓN

La EN es un síndrome clínicopatológico definido como una “inflamación y necrosis de coagulación idiopática del intestino en el paciente RN”⁵. Afecta principalmente la porción distal del intestino delgado y la región proximal del intestino grueso.

La EN está caracterizada por signos y síntomas gastrointestinales y sistémicos que incluyen intolerancia al alimento, retardo del vaciamiento, distensión abdominal, sangre (oculta o visible) en heces, letargia, apnea, síndrome de dificultad respiratorio y mala perfusión. En casos avanzados se asocia con acidosis, choque, bacteremia y coagulación intravascular diseminada (CID), el diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico, sin embargo para ser probada la impresión clínica debe ser confirmada por resultados de radiografías diagnósticas, cirugía o autopsia⁶.

⁴Hebra A, Ross III J. Necrotizing Enterocolitis. In: Alan R. Spitzer. Intensive care of the fetus and neonato. St. Louis, Mosby year book, 1996, pag. 865-874.

⁵Mizrahi A, Barlow O., Verdón W.; et al. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. J. Pediatr. 1965; 66:697-700.

⁶Mancilla Ramírez J, Vera Castro F., Martines Hernández FJ. Frecuencia de enterocolitis neonatal en un Hospital Pediátrico. Bo. Med. Hosp. Inf Mex 1989; 46: 485-488.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios realizados en la mayoría de las series concuerdan en que la incidencia de la EN es del 1 al 5% del total de admisiones a la UCIP (Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos), o menos de un caso por mil nacidos vivos hasta aproximadamente 3 casos por mil en diferentes instituciones^{7,7}.

En diferentes series clínicas reportadas el 62 al 94% de los pacientes son prematurosⁱ. En cuanto al sexo no se han encontrado asociaciones consistentes con la incidencia de EN. En la mayoría de estudios los RN tanto masculinos como femeninos son afectados de igual forma⁷.

Algunos estudios han demostrado un incremento de la incidencia de la EN en RN de raza negra^{8,9}. Sin embargo algunos estudios de casos y controles no han identificado un incremento del riesgo de EN para ninguna raza. La edad de inicio de la EN está inversamente relacionada con el peso al nacimiento y la edad gestacional. Stoll y colaboradores¹⁰ reportan un promedio de edad al diagnóstico de 20.2 días para niños nacidos a la semana 30 o antes y 13.8 días para aquellos nacidos a las 34 semanas. La mayoría de instituciones

⁷Uauy RD, Fanaroff AA, Karoncs SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J. Pediatr. 1991; 630-638

⁸Mizrahi A, Barlow O., Verdón W.; et al. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. J. Pediatr. 1965; 66:697-700.

⁹Uauy RD, Fanaroff AA, Karoncs SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J. Pediatr. 1991; 630-638

¹⁰Stoll B.J. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. In. Clinics in Perinatology 1994; 21: 205-218.

tienen un bajo porcentaje de evidencia de EN, (que son los casos esporádicos que ocurren periódicamente a través del año). De hecho la mayoría de los casos de EN ocurren esporádicamente, si embargo la EN puede ocurrir en epidemias.

La primera epidemia de EN fue reportada en Sudáfrica en 1972 e India en 1973 y la primera reportada en Estados Unidos fue en 1974. A partir de esa época muchas epidemias han sido identificadas, estudiadas y reportadas. La mas importante evidencia de que la EN está etiologicamente relacionada con una infección viene de la ocurrencia de las epidemias aunque un único agente no ha sido asociado a EN, esta puede ser debida a un patógeno aún no identificado. Es mas probable que una variedad de organismos, sus productos tóxicos, o ambos, estén relacionados con EN y sean los responsables de las epidemias. La EN epidémica, presumiblemente relacionada con un solo agente, responde únicamente por aproximadamente el 5% de los casos de EN.¹¹

1.4 ETIOPATOGENIA

La causa de EN no se conoce con precisión. La mayoría de los

¹¹Hebra A, Ross III J. Necrotizing Enterocolitis. In: Alan R. Spitzer. Intensive care of the fetus and neonato. St. Louis, Mosby year book, 1996, pag. 865-874.

investigadores coinciden en que esto constituye un proceso multifactorial. La isquemia es un componente esencial de este trastorno, la cual está dada por una combinación de factores entre los que se encuentran: Daño hipóxico isquémico, colonización del intestino con agentes infecciosos y/o comensales normales del intestino (E.coli, Klebsiella, Proteus) y presencia de sustratos y mediadores inflamatorios.

La prematurez es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo en EN.¹² Algunos autores consideran de hecho, que la EN que se presenta en el recién nacido a término es diferente a la del niño prematuro en su patogénesis. Varias observaciones sugieren que en los niños a término, la EN resulta de un daño del tracto gastrointestinal, y que la inmadurez juega un papel secundario. En niños a término, la EN se ha asociado con enfermedades cardíacas, policitemia, asfixia; todas ellas condiciones que pueden comprometer la oxigenación gastrointestinal y el flujo sanguíneo. En el prematuro, la inmadurez juega un papel primordial, al igual que tipo de alimentación y el volumen administrado.

1.4.1 Papel de la circulación en la patogénesis de la EN. Se ha especulado que durante periodos de hipoxia e isquemia fetal o neonatal, ocurre un reflejo similar al que ocurre en animales mamíferos marinos y aves

¹²Mizrahi A, Barlow O., Verdón W.; et al. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. J. Pediatr. 1965; 66:697-700.

durante la inmersión, (Teoría de Lloyd). Este reflejo permite desviar la sangre de órganos no vitales tales como piel, intestino y riñones a órganos vitales como corazón y cerebro.

La redistribución del flujo resulta en una disminución de la perfusión mesentérica y se cree que esto juega un papel importante en neonatos prematuros que desarrollan EN¹³.

Aunque el evento asfíctico indudablemente compromete la perfusión intestinal, hay evidencia reciente que sugiere que tal compromiso es transitorio y de magnitud insuficiente para inducir necrosis intestinal sin algunos factores adicionales¹⁴.

Ante una agresión hipóxico isquémica, la mucosa se afecta inicialmente, lo cual se traduce funcionalmente en inhibición del transporte activo, que se manifiesta clínicamente por malabsorción. Desde el punto de vista anatómico se detecta necrosis de la mucosa con formación de úlceras con cambios hemorrágicos. Después del daño hipóxico isquémico, hay varios eventos asociados con la reperfusión que pueden resultar en mayor daño de la mucosa intestinal; tales eventos incluyen: Daño celular hipóxico, producción

¹³Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infant. *Boil Neonate* 1995; 67: 172-181.

¹⁴Hebra A, Ross III J. Necrotizing Enterocolitis. In: Alan R. Spitzer. *Intensive care of the fetus and neonate*. St. Louis, Mosby year book, 1996, pag. 865-874.

de radicales libres de oxígeno y liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas por numerosas células. El papel exacto de los radicales libres de oxígeno durante la fase de reperfusión de la isquemia no es claro. La acción principal citotóxica del superóxido resulta en una fragmentación de la membrana y pérdida de la integridad celular. Los radicales libres son generados a partir de dos fuentes. La primera, es la vía de la xantina-oxidasa la cual se acumula durante el periodo isquémico¹⁵. La segunda, es la vía de los neutrófilos activados, los cuales se adhieren a la microvasculatura intestinal después de la reperfusión produciendo radicales libres.

La teoría de Lloyd está basada en la premisa de que la reducción del flujo, medida por un sistema efector vascular extrínseco (que es el sistema adrenérgico), compromete la oxigenación intestinal. Implícito en esta teoría están dos corolarios: que la oxigenación intestinal depende directamente del flujo sanguíneo y que la estimulación sostenida de un estímulo adrenérgico causa isquemia intestinal e hipoxia tisular. Ambos corolarios han sido refutados.¹⁶

Los vasos de resistencia gobiernan el flujo sanguíneo y de esta manera el oxígeno, dentro de la microcirculación; estos vasos determinan la PO_2

¹⁵Mizrahi A, Barlow O., Verdón W.; et al. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. J. Pediatr. 1965; 66:697-700.

¹⁶MacKendrick W. And Caplan M. Necrotizing enterocolitis: New thoughts about patogénesis and potential treatments. Pediatr Clin of North Am 1993; 1047-1058

capilar, la cual a su vez determina el gradiente de difusión que causa el movimiento de oxígeno desde el capilar hasta la célula. Los esfínteres precapilares controlan el flujo dentro de los capilares individuales, estos van a determinar el número de capilares perfundidos; lo cual a su vez determina el área de superficie disponible para la difusión desde el capilar a la celular. Esta descripción del transporte de oxígeno intestinal fue derivada de un modelo matemático de la circulación intestinal propuesto por Granger y Shepard. Datos subsecuentes han verificado su exactitud¹⁷.

Lloyd asume que la reducción del flujo necesariamente lleva a hipoxia intestinal, lo cual a su vez lleva a necrosis. La reducción del flujo en realidad causa cambios compensatorios activos y pasivos dentro de la microvasculatura diseñados para preservar la oxigenación tisular. Como resultado de estos cambios, la oxigenación intestinal permanece relativamente independiente del flujo hasta que sobreviene una isquemia muy severa.

Por otra parte la estimulación de nervios mesentéricos postganglionares, o la infusión rápida de norepinefrina incrementa profundamente la resistencia vascular intestinal, con decremento del flujo y compromiso de la oxigenación

¹⁷Nowicki PT Nonkervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Clinics in Perinatology 1994; 21:219-234.

tisular. Sin embargo estos efectos circulatorios no persisten, aún si la estimulación o la infusión de agonista es sostenida. En pocos segundos, la resistencia vascular empieza a decrecer y uno o dos minutos mas tarde, la resistencia y el flujo son llevados a los valores basales en un proceso llamado autorregulación de escape. Lloyd explicaba la isquemia intestinal y la hipoxia tisular resultante de una vasoconstricción neurogénica. Sin embargo, el efecto de la estimulación nerviosa sobre la hemodinámica intestinal y la oxigenación es transitorio: La isquemia y la hipoxia tisular ocurren pero son rápidamente eliminadas por otros sistemas de control vascular¹⁸.

1.4.2 Agentes Infecciosos. Hay considerables datos epidemiológicos circunstanciales que sugieren que la EN puede ser causada por uno o mas agentes infecciosos.

La colonización bacteriana del RN se inicia al momento del nacimiento. El neonato, sobre todo el pretérmino, muestra características especiales que lo hacen diferente de otros huéspedes. El PH gástrico, la función pancreática y la IgA secretora de la mucosa intestinal están disminuidos¹⁹, estos factores predisponen al intestino a la colonización bacteriana temprana. La inmadurez inmunológica intestinal del RN pretérmino evita una adecuada protección en

¹⁸Nowicki PT Nonkervis CA. The role of the circulation in the patogénesis of necrotizing enterocolitis. Clinics in Perinatology 1994; 21:219-234.

¹⁹Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in crically ill premature infanst. Boil Neonate 1995; 67: 172-181.

contra de las bacterias y toxinas, lo cual quizá desempeña un papel importante en el desarrollo de EN.

Aproximadamente 30 – 50% de los sujetos con EN muestran hemocultivos positivos²⁰⁷. Aunque es indudable que las bacterias y otros agentes infecciosos desempeñan un papel en la EN, es incierto si esto es consecuencia o causa de la enfermedad.

No hay un solo agente causal absoluto de EN; los patógenos comúnmente envueltos y aislados, representan gérmenes de la flora intestinal, los cuales actúan como oportunistas después de un daño intestinal de la mucosa.²¹

Los organismos específicos asociados con EN incluyen E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Salmonella, Clostridium perfringens, C. Difficile, coronavirus, rotavirus y enterovirus^{22,23}. Especies de candida fueron aisladas en aproximadamente 10% de los hemocultivos positivos de todos los casos de EN estudiados por Uauy y col²⁴. Clostridium perfringens se ha asociado con EN fulminante.

²⁰Uauy RD, Fanaroff AA, Karoncs SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J. Pediatr. 1991; 630-638

²¹Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N. Engl J Med. 1984; 310: 1093-1103

²²Uauy RD, Op. Cit.; 630-638

²³Kliegman RM, Op. Cit. 310: 1093-1103

²⁴Uauy RD, Op. Cit.; 630-638

Varias evidencias han sido usadas para soportar la tesis de que la infección es necesaria para el desarrollo de la EN. Esta evidencia incluye el aislamiento de agentes infecciosos de niños con EN, características epidemiológicas que sugieren epidemias por proceso infeccioso y disminución de la incidencia de EN como resultado de las intervenciones preventivas, sin embargo la presencia de EC epidémica es excepcional.

1.4.3 Mediadores Inflamatorios. El papel de los mediadores inflamatorios en la fisiopatología de EN ha sido el interés de muchos investigadores desde hace 10 años. Hay evidencias que soportan el papel del factor activador de las plaquetas (PAF), en el desarrollo del daño intestinal en ratas. La administración de PAF en la aorta de la rata causa necrosis substancial en otros órganos. Varios mediadores secundarios están envueltos en la necrosis intestinal inducida por el PAF²⁵.

Usando varios inhibidores, Hseuh y col. Encontraron que los leucotrienos, prostaglandias, y norepinefrina juegan un papel importante en el desarrollo del daño intestinal inducido por él PAF.²⁶

Las endotóxicas liberadas por las bacterias pueden desencadenar una

²⁵MacKendrick W. And Caplan M. Necrotizing enterocolitis: New thouhts about patogénesis and potential teatments. Peditr Clin of North Am 1993; 1047-1058

²⁶Ibid.

reacción que puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EN. Los macrófagos son estimulados por endotoxinas, estos generan factor de necrosis tumoral (FNT), el cual aumenta la producción de FAP a nivel intestinal, este PAF estimula la producción local de leucotrieno C4 (Ltc4) y el resultado final es una vasoconstricción local. Las endotoxinas y sus mediadores producen un aumento en la permeabilidad vascular, edema, inflamación, activación de factores de coagulación y necrosis²⁷. La absorción de estos mediadores tal vez origine los efectos sistémicos observados en la EN como hipotensión, choque, neutropenia, trombocitopenia y fuga capilar con la formación de un tercer espacio. Sin embargo,

ninguno de los mediadores anteriormente mencionados llena todos los criterios necesarios para ser considerados la causa de la EN.

1.4.4 Papel de la alimentación en la génesis de la EN. La alimentación enteral se piensa que puede contribuir con la patogénesis de la EN debido a que en un 90 a 95% de los pacientes que presentan la enfermedad ya se les ha iniciado la vía oral²⁸. A pesar de esta relación el mecanismo implicado no ha sido todavía dilucidado.

²⁷Ibid.

²⁸Kliegman Op. Cit.: 310: 1093-1103

Producir una inducción de “inflamación de origen nutricional,” que puede estar causada por varios mecanismos hipotéticos, el primero tal vez se deba a la malabsorción de carbohidratos la cual serviría de sustrato a la microflora intestinal, que fermenta la lactosa a gas hidrógeno y ácidos grasos de cadena corta.

La formación de gas hidrógeno puede ser responsable de la distensión y neumatosis intestinal; mientras que los ácidos grasos de cadena corta al parecer tienen un efecto toxico en la célula intestinal.

El inicio de la alimentación en los niños pretérmino se ha asociado con un incremento de la proliferación de bacterias entericas y la producción de endotoxemia.²⁹ Niveles locales de citocinas y mediadores inflamatorios puede seguir al inicio de la vía oral; sin un apropiado balance de los mecanismos inflamatorios, la inflamación inicial puede crear un círculo vicioso de eventos que propagan el daño llevando a EN.

Por otra parte, si hay un periodo significativo de tiempo en que no se de alimentación enteral (días), la atrofia que se produce por este hecho puede predisponer al niño prematuro a las endotoxinas o a la traslocación

²⁹La Gamma EF. An Wroune LE. Feeding practices for infants. Weighing less than 1500 gr. At birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis clinics interinatology. 1994; 21: 271-306.

bacteriana con la subsecuente inflamación sistémica e intestinal. Múltiples estudios han descrito los beneficios del inicio de una alimentación enteral temprana hipocalórica en RN prematuros^{30,31}. Los niños que reciben alimentación enteral mínima hipocalórica tienen menos episodios de intolerancia a la vía oral, mejor ganancia de peso y menor incidencia de osteopenia de la prematuridad y de enfermedad hepática colestasica relacionada con la nutrición parenteral (NTP); sin tener influencia³² en la incidencia de EN. Los estudios en los que se realiza un inicio de la vía oral temprana, muestran como factor primario en el desarrollo de EN la inmadurez.

No existe consenso acerca de la forma exacta como se debe iniciar la alimentación enteral en el RN de muy bajo peso. A medida que ha disminuido la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso, ha aumentado la morbilidad relacionada con los problemas de alimentación. Dado que la función intestinal de estos RN es tan inmadura, muchos de ellos reciben alimentación parenteral total.

Estudios recientes indican que la introducción de pequeñas cantidades de

³⁰Ostertag SG, La Gamma EF, Reisen CE. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986; 77:275-280.

³¹Romero R, Kleinman E. Alimentación del neonato de muy bajo peso de nacimiento *Pediatr Rev* 1993; 14: 123-132.

³²Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Boil Neonate* 1995; 67: 172-181.

alimentación enteral mejora la función y el crecimiento somático de los RN de muy bajo peso.

Estudios en animales muestran menor crecimiento lineal, menor ADN en la mucosa y menor renovación de las células epiteliales en el intestino delgado cuando no hay alimentación enteral³³²⁷. Sin embargo, los neonatólogos no utilizan método estandarizado para la alimentación. Esta falta de una práctica de alimentación uniforme se debe en parte a la ausencia de una medición directa de la función intestinal en los recién nacidos. En la práctica, mínimas ingestas por vía enteral tales como agua estéril pueden ser iniciadas tan tempranamente como el primer día de vida para mantener la motilidad y prepara al intestino para su función posterior. En el estudio de Koenig y Amarnath¹⁸ se encontró que la respuesta motora intestinal del recién nacido pretérmino se halla afectada de forma significativa por los cambios en la densidad calórica de la fórmula, indicando que la fórmula diluida (< de un tercio de la fórmula) puede no ofrecer un estímulo óptimo a las respuestas funcionales intestinales del RN pretermino a la alimentación.

La falta de asociación entre el inicio de la vía oral y el inicio de la EN ha sido reportado por diferentes autores con estudios epidemiológicos

³³Romero R, Op. Cit.; 14: 123-132.

retrospectivos^{34, 35} desde 1976 la idea de suplementar la alimentación parenteral con alimentación enteral mínima ha ganado soporte experimental en recién nacidos en ventilación mecánica. Por lo menos ocho estudios han examinado los efectos de la alimentación enteral mínima prospectivamente.³⁶ Ninguno de estos reportes identifican un incremento de la incidencia de EN y todos ellos encontraron una mejor ganancia de peso, mayor incremento en los requerimientos calóricos, mejor tolerancia de la vía oral, disminución de los niveles de bilirrubina, disminución de la colestasis asociada a la alimentación parenteral, mejor motilidad intestinal y decremento en la absorción de macromoléculas.

En cuanto al tipo de alimentación; los líquidos disponibles para los RN de muy bajo peso están limitados a agua estéril, suero glucosado, leche humana y leche de formula. De estos, si está disponible se prefiere la leche humana.³⁷ la leche humana es mejor absorbida y causa menos episodios de intolerancia gastrointestinal.³⁸ Sin embargo, el valor nutricional de la leche humana varia con el tiempo y no siempre es una fuente completa de nutrientes en los RN de muy bajo peso. El contenido proteico de la leche humana disminuye desde cerca de 2 a 3 gr. por dl en la lactancia temprana,

³⁴Uauy RD, Op. Cit. 630-638

³⁵Kliegman RM, Op. Cit. 310: 1093-1103

³⁶La Gamma EF, An Wroune LE. Feeding practices for infants. Weighing less than 1500 gr. At birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis clinics interinatology. 1994; 21: 271-306.

³⁷Ibid.

³⁸Walsh MC and Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on Staging criteria. *Pediatr Clin of North Am* 1986; 33:179-201

hasta aproximadamente 1 gr. por dl en la leche madura (después del quinto día de lactancia); lo cual implica que serían necesarios cerca de 200 cc/kg/día para alcanzar los valores recomendados de proteínas de 3 a 4 gr/kg/día en los RN de muy bajo peso. La leche humana no puede llenar tampoco los requerimientos de sodio, calcio, fósforo, hierro y vitaminas para RN de muy bajo peso.

Para evitar las potenciales deficiencias nutricionales, la leche humana puede ser reforzada con formulas comercialmente disponibles, diseñadas para RN pretérminos de muy bajo peso.

A pesar de sus limitantes nutricionales, la leche humana tiene otras características de tipo no nutricional que la hacen de elección. La leche humana contiene hormonas (tiroidea, TSH, prolactina, esteroides); enzimas (amilasas, lipasa); inmunoglobulina y células T y B inmunocompetentes. Estos componentes pueden amplificar la respuesta inmune contra las bacterias y trabajar en combinación con el complemento, lisosimas, lactoferrina e IgA secretora. Por otra parte, la leche humana promueve el crecimiento del *Lactobacilo bifidus* y establece una flora intestinal distinta que puede contribuir a disminuir la incidencia de EN.³⁹

³⁹Niño JA, Rodríguez V., Rojas C y colaboradores. Alimentación enteral en recién nacidos. Lecturas 39: 99-104.

En cuanto a las formulas comerciales diseñadas especialmente para preterminos, estas proveen mas proteína, grasa, sodio, calcio, fósforo, vitaminas y minerales traza comparadas con las formulas de recién nacidos AT y la leche humana. Infortunadamente las leches comerciales adolecen de la falta de factores inmunológicos presentes en la leche humana lo que hace que no ofrezcan una protección adicional contra la infección; así la suplementación con inmunoglobulinas orales podría dar ventajas terapéuticas, aunque a un alto costo.

Después de establecer una buena motilidad, puede utilizarse agua estéril, leche materna o formula para pretérmino para el inicio de la alimentación. Hay que recordar que las concentraciones hiperosmolares (600 – 700 mOsm), y ciertos aditivos tales como el gluconato de calcio, están asociados con EN, que los líquidos hiperosmorales aumentan la absorción de macromoléculas y que el líquido amniótico es hipocalórico e iso-osmolar. De tal manera que se prefiere empezar con las formulas comerciales diluidas al medio; en cuanto a la leche humana no hay estudios que indiquen la necesidad de realizar diluciones. Hasta que haya mas estudios prospectivos al respecto las formulas comerciales diluidas al medio y la leche humana sin diluir son una elección aceptable.

Todos estos datos sugieren que la alimentación enteral mínima puede

facilitar la maduración intestinal extrauterina y promover la colonización normal del intestino.

La alimentación enteral mínima por tanto, debería ser considerada por sus potenciales cualidades tróficas más que como un medio para proveer los requerimientos nutricionales. Una vez se produzca la maduración, el intestino estará listo para recibir el total de requerimientos calóricos.

1.4.5 Otros factores de riesgo relacionados con EN. Múltiples factores de riesgo se han relacionado con la EN,⁴⁰ además de la prematurez y la asfixia neonatal, tales como infección, síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso, cateterismo umbilical, hipotermia, exanguinotransfusión, policitemia o anemia, cardiopatía congénita, sufrimiento fetal. Ninguno de ellos puede considerarse como el directo causante de EN.

1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EN puede presentarse con amplio rango de manifestaciones clínicas. La enfermedad puede presentar con signos clínicos de intolerancia a la vía oral, incluyendo distensión abdominal y retardo en el vaciamiento gástrico. En

⁴⁰Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N. Engl J Med. 1984; 310: 1093-1103

contraste, la EN puede ser indistinguible de una sepsis neonatal con apnea, bradicardia, letargia, inestabilidad térmica, peritonitis y choque.

El diagnóstico de EN es sospechado cuando los signos y síntomas gastrointestinales típicos predominan. Dentro de los signos y síntomas gastrointestinales más frecuentes se encuentran: Distensión abdominal, sangre en materia fecal, abdomen doloroso, retardo del vaciamiento gástrico, prueba de guayaco positivo, vómito bilioso, diarrea y en algunos casos masa abdominal.

El estudio radiológico tiene un papel central en el diagnóstico inicial de EN y la subsecuente detección de sus complicaciones: Los hallazgos radiológicos no específicos de EN son: Asas intestinales dilatadas (ya sean localizadas o generalizada), engrosamiento de la pared intestinal y presencia de líquido. La distensión generalizada es el signo radiológico más temprano de EN. Un asa fija persistentemente dilatada puede ser un signo radiológico de ruptura inminente de víscera. Ninguno de estos hallazgos es diagnóstico de EN, pero deben hacer sospecharla para iniciar un tratamiento temprano.

La demostración radiológica de neumatosis intestinal es diagnóstica de EN. La neumatosis se forma a partir del gas hidrógeno formado del metabolismo bacteriano.

Usualmente es un signo que se correlaciona con enfermedad severa, aunque pueden presentarse excepciones. En estadios más severos de la enfermedad puede producirse ruptura o perforación intestinal lo que se traduce radiológicamente en presencia de neumoperitoneo.

El diagnóstico de EN se confirma por la presencia de signos y síntomas clínicos más un hallazgo radiológico positivo.

Estadios de la Enterocolitis Necrosante: Bell y col propusieron un sistema de clasificación, por estados para EN en 1978, sus criterios fueron más tarde modificados por Walsh y Kliegman y dan la base para tomar las decisiones terapéuticas basadas en el estado clínico de la enfermedad. (Tabla 1).

Los niños con estado I de la enfermedad tiene sospecha de EN, presentándose con signos y síntomas clínicos sugestivos asociado a hallazgos radiológicos no específicos. Los niños con estado II tienen diagnóstico definido de EN. Aquellos en estado II tienen la enfermedad confirmada radiológicamente pero se observan levemente enfermos. Los niños en estado IIB se observan moderadamente enfermos y con manifestación de toxicidad (acidosis y trombosis). Los niños en estado III tienen EN avanzada.

Este esquema es útil para el manejo clínico y la investigación clínica de los niños con EN.

TABLA 1. ESTADOS MODIFICADOS DE BELL; CRITERIOS PARA ENTEROCOLITIS NECROSANTE

ESTADOS	SIGNOS SISTÉMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIGNOS RADIOLÓGICOS	TRATAMIENTO
IA – sospecha de enterocolitis	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia.	Residuo, distensión, abdominal leve, emesis, guayaco positivo.	Normal o distensión abdominal leve, ileo.	NVO, antibióticos por tres días dependiendo del cultivo.
IB – sospecha de enterocolitis	Igual que el anterior	Sangrado rutilante por recto	Igual que el anterior	Igual al anterior
IIA Enterocolitis definida, levemente enfermo	Igual que el anterior	Igual al anterior mas ausencia de ruidos intestinales, +/- abdomen doloroso	Dilatación intestinal, ileo, penumatosis intestinal	NVO; Antibióticos por 7 a 10 días si el examen es normal en 24 a 48 hr.
IIB- Enterocolitis definida, moderadamente enfermo	Igual al anterior mas acidosis metabólica, trombocitopenia leve	Igual al anterior mas dolor abdominal definido; celulitis +/-; o masa en cuadr. inf. der.	Igual a IIA mas gas en la vena porta, +/- ascitis	NVO, antibióticos por 14 días, bicarbonato para la acidosis
IIIA – EN avanzada, severamente enfermo, sin perforación	Igual a IIB mas hipotensión, apnea, acidosis mixta, CID, neutropenia	Igual al anterior mas signos de peritonitis generalizada, dolor marcado y distensión	Igual al IIB, mas ascitis definida	Igual al anterior mas líquidos de 200 cc/kg, inotropicos, paracentesis
IIIB - EN avanzada, con perforación	Igual al IIIA	Igual al IIIA	Igual al interior mas Neumoperitoneo	Igual al anterior, mas intervención

1.6 EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EN se basa en criterios clínicos y radiológicos fundamentalmente. El hacer el diagnostico de EN depende de una correcta interpretación de las radiografías abdominales.

Ante la sospecha de EN la rutina radiológica incluye⁴¹:

- Rayos X (Rx) simple de pie.
- Rx de frente en posición supina.
- Rx de perfil con RN en decúbito dorsal, útil para detectar aire en el sistema venoso porta, aire libre en cavidad abdominal y determinar la extensión de la enfermedad.
- Rx de frente con el paciente en decúbito lateral.

En orden de frecuencia los hallazgos radiológicos incluyen:

Distensión abdominal: Es la manifestación radiológica más frecuente. Bell lo encontró en 23 de 43 RN con EN. El intestino delgado, el colon o ambos pueden estar dilatados y acompañarse de edema intramural o líquido peritoneal, que se manifiesta radiológicamente como separación entre asas.

Neumatosis intestinal: La presencia de aire intramural, si bien no patognomónico, es el signo radiológico más significativo de EN, y para algunos autores esta en el 98% de los pacientes.⁴² Ante la sospecha clínica de EN, la presencia de neumatosis hace diagnóstico. Puede verse como imágenes quísticas localizadas (submucosas), lineares difusas (subserosas)

⁴¹Bell RS, Graham, Stevenson J. Roentgenology and clinical manifestation of neonatal necrotizing enterocolitis. Radiology 1971; 112: 123-135.

⁴²Ibid. p. 112: 123-135.

o anillos radiolúcidos.

Gas en sistema venoso portal: se reconoce como múltiples o canales arborizantes en la periferia del hígado. Esta disminución se atribuye al flujo centrífugo del sistema portal. Bell y col. Lo describen en 28% de los pacientes de su serie, aconsejando la posición de perfil, en decúbito dorsal como la más sensible para su detección.⁴³

Si bien este signo fue considerado ominoso durante mucho tiempo, actualmente se describe como fenómeno generalmente transitorio, generado por pasaje de burbujas subserosas al sistema venoso mesentérico.

Neumoperitoneo: Se le detecta en casi el 50% de los casos, cuando una cantidad sustancial de aire se libera a la cavidad, en el resto las asas adyacentes tienden a bloquear la perforación.

Puede resultar difícil de demostrar una pequeña cantidad de aire libre en peritoneo, por lo tanto, ante la sospecha de esta complicación, debe realizarse una radiografía en decúbito dorsal con proyección lateral que permitirá visualizar el aire debajo de la pared anterior.

Clásicamente, el diagnóstico de EN se realiza sobre la base de

⁴³Ibid. p. 112: 123-135.

manifestaciones clínicas y la confirmación radiológica de neumatosis o gas en el sistema venoso portal. En presencia de síntomas clínicos compatibles, estos signos radiológicos constituyen el sello diagnóstico de EN.

1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento debe instituirse cuando aparezcan los signos clínicos de enterocolitis, sin esperar a que sea confirmado por signos radiológicos. El clínico debe hacer un pronto reconocimiento, una monitorización agresiva y un tratamiento temprano en un esfuerzo por minimizar la severidad de la enfermedad y prevenir las complicaciones. El uso de los estadios de Bell será útil en las decisiones terapéuticas (ver tabla 1)⁴⁴

Todos los pacientes con Dx de sospecha de EN deben ser evaluados para sepsis, con conteo completo de blancos, conteo de plaquetas, gases arteriales, y cultivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, y materia fecal. Una vez se ha hecho el diagnóstico de EN, las radiografías de abdomen deben ser tomadas cada 6 horas durante el período agudo. La alimentación enteral debe ser discontinuada, y el estómago debe ser descomprimido con una sonda nasogástrica. Los antibióticos parenterales de amplio espectro

⁴⁴Walsh MC and Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on Staging criteria. *Pediatr Clin of North Am* 1986; 33:179-201

deben cubrir la flora intestinal común y de acuerdo a los datos que se tengan en cada hospital.

Debido a que las epidemias de EN han sido documentadas, se deben tomar medidas de control para evitar su diseminación.

Los pacientes en estadio I, se benefician del reposo intestinal y del antibiótico terapia por 72 horas dependiendo del resultado del cultivo y los signos clínicos de deterioro. Al final de este tiempo, si los síntomas no han progresado y la radiografía de abdomen permanece negativa, la alimentación debe ser reiniciada.

Los pacientes en estadio III requerirán largos periodos de terapia. La mayoría ingresaran a la unidad de cuidados intensivos, y requerirán un mínimo de 14 días sin vía oral y antibióticos EV. Los casos en estadio II podrán ser adecuadamente tratados con un curso corto. Hay casos reportados en la literatura en los que han sido tratados por tres o 10 días con antibióticos y sin vía oral. En general, se prefiere tratar a los pacientes en estadio II por 7 a 10 días.

Los neonatos críticamente enfermos con enfermedad avanzada en estadio III pueden desarrollar un estadio similar al choque séptico. El edema intestinal y

en algunos casos, la peritonitis con ascitis lleva a una gran pérdida de líquidos por la formación de un tercer espacio. En modelos animales experimentales con choque séptico, volúmenes del 100% de la volemia fueron requeridos para restaurar el gasto cardiaco. En muchos casos, estos niños críticamente enfermos pueden requerir tanto como 200 a 300 cc/Kg/día.⁴⁵ Los objetivos de esta gran cantidad de líquidos son la normalización del gasto cardiaco, presión arterial, y del gasto urinario; además de tratar de mejorar la acidosis metabólica al restaurar una adecuada perfusión tisular. Los líquidos usados comúnmente incluyen lactato ringer, solución salina y albúmina. El reemplazo excesivo de líquidos puede llevar a edema pulmonar; la monitorización de la presión venosa central y el estado respiratorio evitan esta complicación.

Las drogas inotrópicas y los agentes pueden ser necesarios además del reemplazo de volumen. La dopamina puede ser beneficiosa al mejorar el gasto cardiaco, pero, en altas dosis puede reducir el flujo mesentérico por lo que debe ser usada muy cuidadosamente (5 a 15 microgr/kg/min). Si el soporte con un segundo inotrópico es necesario la dobutamina puede ser adicionada. En caso de acidosis metabólica severa la infusión de bicarbonato puede ser necesaria.

⁴⁵Ibid. p.33:179-201

Muchos niños con EN desarrollan neutropenia y trombocitopenia en los estadios mas avanzados. La marginación de las células blancas mas que la depleción de neutrofilos en la medula ósea produce neutropenia en la EN, y puede no requerir transfusión de glóbulos blancos como se sugiere en otros casos de neutropenia asociada con sepsis neonatal. La transfusión de plaquetas no esta indicada a menos que haya una trombocitopenia severa ($<100.000/m^3$) o que haya evidencia de sangrado sistémico o sangrado gastrointestinal masivo.

Unas de las indicaciones reconocidas para cirugía es la perforación intestinal, al igual que un asa fija necrótica sin perforación. Posteriormente a la fase aguda de la EN, los sobrevivientes están en un periodo variable de convalecencia. Es prudente reiniciar la alimentación después de la En, con volúmenes pequeños y formula diluida hasta incrementar las calorías a un máximo hacia el séptimo a catorceavo día. La malabsorción de carbohidratos puede ocurrir. Una formula libre de lactosa puede ser útil para mejorar la absorción en estos pacientes. En casos muy severos la malabsorción puede ser también de monosacáridos.

2. JUSTIFICACIÓN

Los niños pretérmino, en especial los menores de 1500 gramos tienen un alto riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante.^{46, 47}

La mayoría de la literatura se sustenta en investigaciones realizadas para recién nacidos pretérminos de bajo peso.⁴⁸ Existen pocos trabajos que tengan como universo a los neonatos pretérminos de muy bajo peso al nacer.⁴⁹

Dentro de los factores relacionados con el desarrollo de ECN, en la literatura mundial se encuentra el hecho de que el 95% de los pacientes han recibido vía oral al momento de presentarse la enfermedad. Sin embargo la ECN puede desarrollarse ocasionalmente en niños a quienes nunca se les ha dado vía oral. Por otra parte, el hecho de no iniciar vía oral, puede llevar a atrofia de la mucosa intestinal y esto a su vez favorecer el sobrecrecimiento bacteriano.⁵⁰

No hay evidencia que apoye consistentemente que el retardo en el inicio de

⁴⁶La Gamma EF, Op. Cit. 139: 385 – 389.

⁴⁷Ostertag SG, La Gamma EF, Reisen CE. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. Pediatrics 1986; 77:275-280.

⁴⁸Bell RS, Graham, Stevenson J. Roentgenology and clinical manifestation of neonatal necrotizing enterocolitis. Radiology 1971; 112: 123-135.

⁴⁹Ibid.; 112: 123-135.

⁵⁰Ibid. 112: 123-135.

la alimentación enteral prevenga el desarrollo de ECN. Como se mencionó anteriormente, múltiples estudios han demostrado que el inicio de la alimentación enteral temprana, se asocia a un mejor resultado en los RNPT, al estimular el funcionamiento intestinal y llegar a un desarrollo pleno mas rápidamente sin aumentar la incidencia de ECN. A este respecto no hay ensayos clínicos en recién nacidos de muy bajo peso en nuestro medio que permitan la aplicación de criterios propios para establecer el momento mas adecuado para iniciar la vía oral en este grupo de pacientes. Consideramos que el inicio temprano de la vía oral (Alimentación enteral mínima) podría traer beneficios al paciente, de acuerdo a lo informado por la literatura, sin aumentar el riesgo de enterocolitis necrosante.

De otra parte hay artículos en la literatura que informan una menor estancia hospitalaria, mayor rapidez para completar requerimientos de alimentación enteral total al iniciar vía enteral temprana en RNPT,⁵¹ lo cual en términos de costos sería provechoso tanto para la institución como para la evolución clínica del paciente. Pretendemos al final de este estudio recomendar un esquema de alimentación enteral en pretérminos de muy bajo peso en la sala de recién nacidos del Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga.

⁵¹Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Boil Neonate* 1995; 67: 172-181.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la incidencia de enterocolitis necrosante en RN menores o iguales a 1500 gramos incluidos en dos esquemas diferentes de inicio de la vía oral, uno de inicio temprano y uno de inicio tardío.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de Enterocolitis Necrosante en los Recién Nacidos menores o iguales a 1500 gramos, asignados a dos grupos diferentes de alimentación enteral, en la Sala de Recién Nacidos del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga.
- Establecer asociaciones entre algunas variables tales como Apgar, peso al nacer, edad gestacional y cronológica, asfixia y la enterocolitis necrosante.
- Comparar la ganancia de peso (gramos ganados desde el peso al nacer) en los RNPT alimentados enteralmente en forma temprana vs en forma

tardía.

- Comparar la estancia hospitalaria (días hospitalizado desde el nacimiento) en los RNPT alimentados enteralmente en forma temprana vs en forma tardía.

4. HIPÓTESIS

4.1 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

La administración de alimentación enteral temprana no incrementa la incidencia de enterocolitis necrosante en los recién nacidos pretérminos con edades entre 27 y 32 semanas y con un peso entre 750 y 1500 gramos.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado ciego.

5.2 UNIVERSO Y MUESTRA

5.2.1 Universo. El universo corresponde a los niños de 750 a 1500 gramos de peso, nacidos en la sala de partos del HURGV.

5.2.2 Muestra. La muestra fue constituida por Recién Nacidos de cualquier sexo, menores de 2 días de vida y a quienes no se les hubiese iniciado la vía oral, con edades gestacionales entre 27 y 32 semanas y peso 750 y 1500 gramos, nacidos en el HURGV.

5.2.3 Tamaño de la muestra. Sabiendo que se hospitalizan aproximadamente 90 pacientes recién nacidos prematuros de muy bajo peso por año y que aproximadamente el 12% desarrollan ECN, se calculó por EPI INFO 6, con una relación de grupos uno a uno, un delta de un 10%, un alfa del 5% y un poder del 80%, un número de pacientes para cada grupo de

aproximadamente 120 pacientes.

5.2.4 Asignación del Tratamiento. La asignación se hizo por aleatorización simple, utilizando una moneda a medida que ingresaba el RN al estudio.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Recién nacidos de cualquier género.
2. Edad gestacional entre 27 y 32 semanas
3. Peso al nacer entre 750 y 1500 gramos
4. Contar con el consentimiento de los padres o representante legal
5. No haber recibido vía oral

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Anomalías congénitas del tracto gastrointestinal
2. Edad postnatal mayor de 2 días de vida
3. Tener una enfermedad gastrointestinal que sea de tipo quirúrgico
4. Recién nacido con retardo del crecimiento intrauterino
5. Inestabilidad hemodinámica o respiratoria

5.5 VARIABLES

5.5.1 Variable Predictora

Inicio de vía oral

5.5.2 Variable de desenlace

Enterocolitis necrosante

Mortalidad

Peso al egreso

Estancia hospitalaria

5.5.3 Otras variables

- Género
- Edad Cronológica
- Edad Gestacional
- Peso
- Apgar

5.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES

5.6.1 Definición de variables

GÉNERO: Clasificado como masculino o femenino

EDAD CRONOLÓGICA: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, medido en días

EDAD GESTACIONAL: Tiempo transcurrido de la gestación, contado partir de la fecha de la última regla hasta el momento del nacimiento y dado en semanas. También podrá determinarse por parámetros físicos como Ballard - Capurro.

PESO: Medida del peso en gramos

INICIO DE VÍA ORAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, al cual se le inicia la vía oral, dado en días. Se considerará temprana la vía oral iniciada entre el primero y segundo día de vida y tardía aquella iniciada al quinto día de vida.

PROCEDIMIENTOS: Procedimientos realizados al RN, tales como exanguinotransfusión o cateterismo umbilical.

PUNTAJE DE APGAR: Dado al minuto y a los cinco minutos. Escala de 0 a 10

5.6.2 Definición de Variables de Desenlace

ENTEROCOLITIS NECROSANTE: Definida por los criterios de Bell, modificados por Walsh y Kliegman. Se considera como diagnóstico definitivo, aquel paciente

que tenga hallazgos clínicos compatibles con ECN (residuo, distensión abdominal, hematoquexia o vómito) y por lo menos una de las siguientes: Evidencia radiológica de neumatosis, pieza quirúrgica con hallazgo patológico compatible con ECN o evidencia a la autopsia de ECN.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo fue evaluado por el comité de ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, siendo considerado para su clasificación, de acuerdo a la resolución 008430 del 93 del Ministerio de Salud, como investigación con riesgo mayor que el mínimo.

Para la investigación se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- El beneficio del paciente prima por encima de cualquier otra consideración.
- Se obtuvo consentimiento de los padres o representante legal, previa explicación de la naturaleza del estudio, los beneficios y los potenciales riesgos para el paciente.
- Se dio información adicional a los padres en caso de que estos la solicitaran.
- En los informes de investigación se mantuvo la reserva de identidad.

- Se observaron principios de privacidad y confidencialidad.
- En el momento de la sustentación de tesis de cada investigador se realizaron evaluaciones respecto a los riesgos para continuar el estudio hasta la fase final y considerando siempre el beneficio del paciente se decidía la continuidad de la investigación.

5.8 OBTENCIÓN Y REGISTRO DE LA INFORMACIÓN

Los recién nacidos fueron incluidos en el estudio a medida que eran admitidos en la sala de recién nacidos y cumplieron los criterios de inclusión. Aleatoriamente se asignaron a un protocolo de inicio de la vía oral, ya fuera temprana o tardía.

El inicio de la vía oral temprana se realizó entre las 24 y 48 horas de vida siempre y cuando el paciente se encontrara en condiciones estables, no presentara distensión abdominal, no se encontrara evidencia de sangrado gastrointestinal, y hubiera evidencia de actividad peristáltica (presencia de ruidos intestinales o paso de materia fecal). Se tuvieron en cuenta los mismos criterios para el inicio de la vía oral tardía, la cual se inicio al quinto día de vida.

A todos los pacientes se les inició alimentación parenteral a las 48 horas de

vida y se continuó hasta que el niño pudiera recibir todos sus aportes por vía oral.

La alimentación enteral se inició con leche materna sin diluir o formula láctea de prematuros al 13%, con un volumen inicial de 1 cc. cada 6 horas. La formula láctea utilizada fue una formula sin diluir para niños pretérmino. Los aumentos en volumen se hicieron de la siguiente manera: Al 2º día se iniciaron los aumentos de volumen. Se empezó con tomas a intervalos de cada 3 horas, con un volumen de 1 cc por toma; y al siguiente día con aumentos que no superaran los 20 cc/kg/día. Los incrementos en volumen continuaron de igual manera en los días subsiguientes, hasta llegar a 150 cc/kg/día, siempre y cuando el paciente permaneciera estable y no demostrara signos ni síntomas de intolerancia a la vía oral. La leche materna que se suministró tampoco fue diluida. El esquema de alimentación fue diseñado por los investigadores teniendo en cuenta la experiencia en el servicio y la revisión de la literatura efectuada para el trabajo.

En caso de disponibilidad de leche materna, ésta se prefirió a la formula láctea, suministrándose el máximo volumen del que se dispuso, de tal manera que las tomas iniciales se dieron con leche materna sin diluir, y en caso de no llenarse todos los requerimientos con la misma se completó con formula láctea suministrada de la manera como se explicó previamente. Se

llevó un registro diario de la cantidad de leche suministrada tanto de la formula como de leche materna, la leche se suministro por SNG a gavage, a intervalos de cada 3 horas después del segundo día.

A los pacientes a quienes se les inició vía oral al 5° día de vida, se les suministró leche materna o formula láctea de pretérmino al 13%, dando un volumen correspondiente a una tercera parte de su capacidad gástrica (calculada como el 1% del peso en gramos), y con incrementos no superiores a 20 c.c/kg/día, hasta llegar a 150 cc /kg/día.

En cuanto a la monitorización de la tolerancia a la vía oral se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

Se midió el residuo antes de administrar la siguiente toma. En caso de ser este menor del 25%, se retornaba y se continuó con la siguiente toma sin modificaciones. Si estuvo entre el 25% y 50% se retornaba y a la siguiente toma se le descontaba dicho residuo; si este residuo persistía por dos tomas se disminuía el volumen a aquel que venia tolerando previamente el paciente. Si este era mayor del 50%, se regresaba al volumen previamente tolerado por el paciente. Para suspender la vía oral se tuvo en cuenta las características del residuo, todo residuo de características achocolatadas, biliosa o con sangre, fue indicación de suspensión de la vía oral. A los

pacientes a quienes se les suspendió la vía oral, pero que no tuvieron diagnóstico definitivo de ECN, se les continuó seguimiento dentro del estudio.

Se realizaron mediciones del perímetro abdominal a nivel umbilical diariamente, con la misma cinta métrica (no elástica).

Se evaluaron signos, tales como evidencia de dolor a la palpación de abdomen, disminución de los ruidos intestinales y presencia de masa, diariamente.

Medición de azúcares reductores y glucocinta en caso de diarrea.

Prueba de guayaco en caso de diarrea; se excluyeron artefactos, tales como fisuras anales o sangre materna deglutida para lo cual se pidió la prueba de APT, la cual es una prueba de laboratorio sencilla que permite determinar si la sangre presente en materia fecal es de origen fetal o materno.

Se suspendió la vía oral en caso de encontrar: Aumento del perímetro abdominal en más de 2 cm. con respecto a la medición del día anterior (la medición se realizó a nivel umbilical) asociado a abdomen defendido y/o presencia de sangrado (siempre y cuando se demostrará que se trataba de sangre fetal). En dicho momento se solicita radiografía de abdomen simple

vertical AP y lateral.

Los pacientes fueron pesados de manera interdiaria, en la misma balanza electrónica.

El diagnostico de ECN se hizo de acuerdo a los criterios de Bell modificados por Wash y Kliegman. Se consideró diagnostico definitivo a los pacientes con ECN estadio IIA en adelante. A todo paciente con sospecha de este diagnostico se le suspendió la vía oral, se le realizó placa de abdomen simple vertical AP y lateral cada 12 a 24 horas hasta que los signos anormales desaparecieran; las placas fueron leídas por el Medico Pediatra de la sala, un Radiólogo o Cirujano pediatra, estos dos últimos de forma ciega con respecto al momento de haberse iniciado la vía oral. La conducta a seguir se tomó de acuerdo a la opinión de estos últimos; en caso de no contar con la presencia de ninguno de los dos, se siguió la conducta del Pediatra de la sala y se revisó posteriormente con el Cirujano o el Radiólogo. Se tomaron muestras de sangre para CH, recuento de plaquetas, PCR, VSG, con el fin de identificar signos de infección y se tomaron cuando estuvieron disponibles, gases arteriales con el fin de determinar la presencia de acidosis metabólica.

Estos exámenes se realizaron cada 48 horas, se hicieron hemocultivos, cuando hubo la disponibilidad, y coprocultivo tan pronto se tuvo la sospecha.

Se colocó SNG a sifón para identificar drenajes anormales.

Además se realizó un control escrito de la clínica del paciente vigilando distensión abdominal, dolor, signos vitales, disminución de los ruidos intestinales, cada seis horas. Se realizaron tomas seriadas de rayos x de abdomen, seguimiento y vigilancia clínica y así se clasificó de manera definitiva la ECN.

Una vez se hizo el diagnóstico, se inició el manejo sugerido por Bell y modificado por Wals y Kliegman. Se prescribieron antibióticos así: en los estadios IA y IB Ampicilina + Gentamicina o Amikacina; para los estadios II y III se adiciona Metronidazol. En caso de presentarse ECN después del tercer día de estancia hospitalaria, el manejo antibiótico fue con Oxacilina Cefotaxime. Todos los antibióticos fueron suministrados por vía endovenosa.

Las dosis utilizadas fueron las siguientes:

Gentamicina:

< o igual a 29 semanas, 5 mg/Kg. Dosis cada 48 horas

> o igual a 30 semanas 3 mg/Kg./ Dosis cada 24 horas

Amikacina:

< o igual a 30 semanas 18 mg/Kg./ Dosis cada 36 horas

> o igual a 30 semanas 16 mg/Kg./ Dosis cada 36 horas

Ampicilina:

< o igual a 29 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

> o igual a 30 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

Metronidazol:

7.5 mg/Kg./ Dosis cada 48 horas

Oxacilina:

< o igual a 29 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

> o igual a 30 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

Cefotaxime:

< o igual a 29 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

> o igual a 30 semanas 50 mg/Kg./ Dosis cada 12 horas

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, toda la información fue almacenada en una base de datos sistematizada (DBASE III); en la medida en que se obtenía la información ésta se incluía inicialmente en un formulario individual para cada

paciente y luego en el registro de la computadora. Para el almacenamiento final de información se practicó doble digitación. El análisis de los datos se adelantó utilizando el paquete estadístico STATA (Stata Corporation, 702 University Drive East, College Station, Texas 77840). Para la evaluación de la hipótesis del estudio, se adelantó análisis de los resultados como de “intención a tratar”, es decir evaluando la eficacia del tipo de alimentación a partir del momento en que el clínico toma la decisión de cual de ellas administrar y sin excluir a los pacientes que por diferentes razones no llegaron al final del estudio.

El análisis se realizó de la siguiente forma:

Inicialmente se llevó a cabo la descripción de los dos grupos, examinando las distribuciones de las variables y usando proporciones y medidas de tendencia central para las variables estudiadas, para observar si los dos grupos (alimentación temprana y tardía) eran o no similares.

Luego se adelantó un análisis bivariado utilizando pruebas para buscar asociación entre la variable dependiente y las distintas incluidas en el estudio, para lo cual se utilizó la prueba de Chi cuadrado en el caso de las variables dicotómicas. El nivel de significancia para ambas pruebas fue del 5%.

5.10 CONTROL DE CALIDAD Y GESTIÓN DE DATOS

5.10.1 Control de calidad de procedimientos clínicos: El estadío y su ejecución fueron diseñados, de tal forma que se evitaron datos ausentes.

En caso de que esto ocurriese, la técnica estadística para hacer frente a este problema, fue la eliminación, es decir, la supresión del valor del conjunto de datos o del sujeto y en algunos casos las conclusiones sesgadas a datos ausentes se corrigieron a posterior.

Para evitar que hubiese datos inexactos e imprecisos, se desarrolló un programa sistemático de control de calidad que evitase su aparición.

Para el control de la calidad de los procedimientos clínicos se desarrolló un programa de operaciones en el cual se incluyó;

- Definiciones operacionales y los procedimientos de reclutamiento y medición.
- Instrumentos e impresos estandarizados.
- Métodos para la gestión y análisis de los datos.
- Sistemas de control de calidad.

5.10.2 Control de calidad de la gestión de los datos. Se recogieron las variables necesarias mediante un diseño de impresos precodificados, coherentes, formateados claramente con casillas para introducir los datos escritos en minúscula, con mayúscula, subrayados y negrilla para destacar lo más importante, estético y fácil de leer, puestos a prueba y validados previamente, etiquetados en cada página con fecha, nombre y número de codificación.

Durante el estudio se verificaron las omisiones y los errores importantes, mientras el individuo se encontraba hospitalizado.

Ausencia de errores o transposición en el número de identificación, código del nombre o fecha.

Que se hubiesen rellenado todos los impresos correctos de las visitas precodificadas.

Que las anotaciones fuesen legibles y realizadas con tinta.

Que los valores de las variables claves estuviesen dentro del intervalo permisible y fuesen compatibles entre sí.

Se registraron los datos por duplicado, verificando la exactitud de las anotaciones en una muestra al azar.

6. RESULTADOS

6.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron 239 pacientes, los que fueron asignados en forma aleatoria a los diferentes grupos del estudio; 135 pacientes (56.49%) para alimentación temprana y 104 pacientes (43.51%) para alimentación tardía.

Tabla 2. Características de la población estudiada

Variable	Alimentación temprana n = 135	DE	Alimentación tardía n = 104	DE	P
Edad gestacional (semanas)	30.3	2	30	2	0.248
Peso (Gramos)	1.243	209.96	1.223	217.9	0.493
Talla (cm)	39.95	3.08	39.19	3.04	0.060
Perímetro cefálico (cm)	28.24	2.36	27.86	2.78	0.263

No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos comparados respecto a antropometría del recién nacido.

Tabla 3. Características de la población estudiada

Variable	Alimentación temprana n =135	Porcentaje	Alimentación tardía n = 104	Porcentaje	P
Género (M)	67	49.63(41-58.3)	54	51.92(42-61.7)	0.725
CPN *	83	61.48(52.7-69.6)	63	60.58(50.5-69.9)	0.887
Maduración pulmonar	79	58.51(49.7-66.8)	60	57.69(47.6-67.2)	0.604
VPP	39	28.88(21.6-37.4)	41	39.42(30.1-49.5)	0.087
IOT	5	3.70(1.4-8.9)	4	3.84(1.2-10.1)	0.954
Cesárea	96	71.64(63.1-78.9)	75	72.12(62.3-80.2)	0.936

No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos comparados respecto a variables enlistadas.

*Se consideró contacto con el sistema de salud en una oportunidad

Tabla 4. Características de la población estudiada

Variable	Alimentación temprana n = 135	DE	Alimentación tardía n = 104	DE	P
Paridad	2.29	2.01	2.66	2.27	0.1877
Apgar minuto	6.92	1.27	6.71	1.42	0.2417
Apgar 5 minuto	8.41	0.89	8.29	1.19	0.3879

No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos comparados respecto a variables enlistadas.

Tabla 5. Complicaciones del recién nacido

Variable	Alimentación temprana n = 135	Porcentaje	Alimentación tardía n = 104	Porcentaje	P
SFA	16	11.85(7.1-18.8)	14	13.46(7.8-21.9)	0.71
SDR	17	12.59(7.7-19.7)	11	10.58(5.7-18.5)	0.631
Infección	82	60.74(51.9-68.9)	57	54.81(44.8-64.5)	0.357
Policitemia	2	1.48(0.3-5.8)	3	2.88(0.7-8.8)	0.452
Exanguino	1	0.74(0.04-4.7)	1	0.96(0.05-6)	0.853
Ictericia	43	31.85(24.3-40.5)	36	34.62(25.7-44.7)	0.653
Cateterismo	20	14.81(9.5-22.2)	15	14.4(8.6-23)	0.932

No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos comparados respecto a variables enlistadas.

Tabla 6. Complicaciones obstétricas

Variable	Alimentación temprana n = 135	Porcentaje	Alimentación tardía n = 104	Porcentaje	P
HTE *	23	31.08(31.1-43)	27	50.94(37-64.8)	0.024
Abruptio **	1	1.72(0.1-10.5)	1	2.44(0.1-14.4)	0.803
Placenta previa ***	2	3.39(0.6-12.7)	4	9.09(2.9-22.6)	0.222
Coriamnionitis ****	22	31.43(21.1-43.8)	12	26.09(14.7-41.4)	0.536
RPM *****	18	30(19.2-43.4)	19	43.18(28.7-58.9)	0.165

* n=74 (ATemprana) n=53 (ATardía)

** n = 58 (ATemprana) n=41 (ATardía)

*** n=59 (ATemprana) n=44 (ATardía)

**** n=70 (ATemprana) n= 46 (ATardía)

***** n=60 (ATemprana) n= 44 (ATardía)

A través de regresión logística se logro establecer OR correspondiente a no riesgo respecto a características de la población estudiada.

Tabla 7. Variables de desenlace

Variable	Alimentación temprana n = 135	Porcentaje	Alimentación tardía n = 104	Porcentaje	P
ECN	14	10.37(6-17.1)	9	8.65(4.3-16.2)	0.656
Mortalidad	5	3.7(1.4-8.9)	8	7.69(3.6-15)	0.178

No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos comparados respecto a variables enlistadas.

Tabla 8. Variables de desenlace

Variable	Alimentación temprana n = 135	DE	Alimentación tardía n = 104	DE	P
Peso al egreso	1.614	205	1.701	261	0.0044
Estancia Hosp..	27.37	14.9	30.06	18	0.20

7. DISCUSIÓN

La enterocolitis necrosante es la emergencia del tracto gastrointestinal más común que ocurre durante el periodo neonatal, principalmente en recién nacidos prematuros.⁵² Ha sido reconocida como una importante enfermedad del recién nacido desde la década de los 60; aunque ya se habían hecho algunas descripciones.⁵³ Aun hoy en día, la patogénesis de esta enfermedad permanece siendo parcialmente entendida.⁵⁴ La mayoría de pacientes son prematuros de muy bajo peso, a quienes se les ha iniciado la vía enteral en el 90% a 95% de los casos⁵⁵ De allí, las dudas respecto al momento adecuado para iniciar la vía oral y conductas de retardar el aporte oral como forma de prevención de la enterocolitis necrosante en la década de los 70, sin obtener resultados concluyentes en relación con el desarrollo de ECN.⁵⁶

Estudios más recientes muestran que el inicio de una alimentación hipocalórica (alimentación enteral mínima) en niños de muy bajo peso,

⁵²Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle W. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infant. *Boil Neonate* 1995; 67: 172-181.

⁵³Bell RS, Graham, Stevenson J. Roentgenology and clinical manifestation of neonatal necrotizing enterocolitis. *Radiology* 1971; 112: 123-135.

⁵⁴Nowicki PT Nonkervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994; 21:219-234.

⁵⁵Walsh MC and Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on Staging criteria. *Pediatr Clin of North Am* 1986; 33:179-201

⁵⁶Nowicki PT Nonkervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994; 21:219-234.

resulta en una mejor maduración del tracto gastrointestinal, ganancia de masa celular digestiva y aumento de síntesis de DNA en la mucosa gastrointestinal, así como motilidad intestinal adecuada sin aumentar el riesgo de enterocolitis.⁵⁷

El presente estudio es un ensayo clínico controlado ciego, en el cual se evidencia que el método utilizado para la aleatorización fue bastante adecuado, porque se tiene 135 pacientes en el grupo de alimentación temprana (56.49%) y 104 en el grupo de alimentación tardía (43.51%). Además las características de los dos grupos son bastante comparables como se evidencia claramente en las tablas respectivas, en las que no se observan variables estadísticamente significativas.

En nuestro trabajo, encontramos diferencia estadísticamente significativa con respecto a la ganancia de peso al momento del egreso a favor de los recién nacidos con alimentación enteral tardía.

Aunque no es estadísticamente significativo, hay una estancia hospitalaria menor (tres días) a favor del grupo de recién nacidos alimentados tempranamente, lo cual configura una significancia clínica.

⁵⁷ Nowicki PT Op. cit.; 21:219-234.

Podríamos justificar la ganancia de peso del grupo recién nacidos alimentado tardíamente por su estancia hospitalaria mayor, sobretodo observando que la diferencia de peso en los dos grupos al momento de la descarga institucional no supera los 100 gramos.

A su vez encontramos como una debilidad de nuestra investigación, el no poder establecer un aporte calórico plenamente cuantificado, puesto que los aportes en centímetros de leche solamente tenían que cumplir la premisa de no superar los 20 cc/k/día y la medición estricta del aporte calórico dado por la nutrición parenteral no fue establecida.

El 100% de los recién nacidos del estudio recibieron alimentación mixta pues no disponíamos de leche materna para ofrecer en forma exclusiva a nuestros pacientes.

La incidencia de enterocolitis en nuestro grupo de estudio de 9,6% (23/239), es similar a la incidencia de enterocolitis reportada en la literatura. Sin embargo, al comparar con otros estudios, la incidencia fue mucho menor. Ostertag y col, y La Gamma y col, reportaron incidencias mayores al 20% en los pacientes recolectados por ellos. Esto es debido muy probablemente a que los pacientes incluidos en estos trabajos eran de un alto riesgo para desarrollar ECN, de acuerdo a un puntaje de riesgo establecido por los

autores para el estudio; en tanto que nuestros pacientes eran recién nacidos estables hemodinámicamente y menos enfermos que los pacientes estudiados por dichos autores. Ostertag y col, informan una incidencia de enterocolitis de 4%(2/47) en el grupo de RN clasificados por ellos como de bajo riesgo para enterocolitis y que no fueron incluidos en su trabajo.

En nuestro estudio no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de enterocolitis necrosante entre los dos grupos.

Este resultado está de acuerdo con el estudio realizado por Ostertag y col quienes no encontraron que el inicio temprano de la vía oral (1º día de vida) incrementara significativamente la incidencia de enterocolitis necrosante con respecto a un grupo control sometido a alimentación tardía (7º día).

De acuerdo a la literatura la alimentación temprana puede estimular la maduración intestinal y mejorar el crecimiento de los niños de muy bajo peso.

Varios estudios documentan el desarrollo de una rápida atrofia intestinal y depresión de la actividad enzimática cuando no se ofrece ingesta enteral. En el estudio de la Gamma E.F. y col. no se encontró una reducción de la incidencia de enterocolitis en un grupo de RN alimentados tardíamente (2º

semana de vida), y de hecho se encontró que ésta conducta promovía su ocurrencia. El decremento en la actividad peristáltica y la variación en el metabolismo del borde en cepillo a un mecanismo anaeróbico puede actuar, según estos autores, sinérgicamente con la madurez gastrointestinal; interfiriendo con el transporte luminal y disminuyendo la producción de moco. La resultante inactivación peristáltica y la falta de sustrato intraluminal puede promover la ruptura de los mecanismos de defensa intestinales, el sobrecrecimiento bacteriano, la invasión de la pared intestinal normal y activación de la cascada inflamatoria; todo lo cual podría explicar la más alta incidencia de ECN en el grupo de pacientes alimentados tardíamente, estudiados por dichos autores.

En el presente trabajo encontramos nueve casos de ECN dentro de los pacientes asignados al grupo de alimentación tardía y catorce en el grupo de alimentación temprana, sin embargo la mortalidad fue mayor, 8 pacientes, en el grupo de tardía, frente a cinco pacientes en el de temprana, sin haber diferencias estadísticamente significativas en estos dos tópicos.

En cuanto a la letalidad en el grupo de alimentación temprana donde fallecieron cinco pacientes, solo uno lo hizo con diagnóstico de enterocolitis mas sepsis, dos pacientes fallecieron por sepsis tardía, un paciente por neumonía más sepsis y otro paciente por meningitis más sepsis.

En el grupo de alimentación tardía, que contó con ocho fallecimientos, cuatro tuvieron diagnóstico de sepsis tardía, dos con diagnóstico de neumonía más insuficiencia respiratoria, uno con diagnóstico de meningitis más sepsis y el ultimo con diagnóstico de enterocolitis necrosante más sepsis.

Un hecho de resaltar en el presente trabajo, es el uso de fórmula no diluida para alimentar a los RN de muy bajo peso, a diferencia de los estudios revisados, en los cuales las formulas fueron suministradas de manera diluida, con aumento progresivo en dichas concentraciones. No tuvimos ninguna complicación atribuible a esta práctica.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, la tolerancia a la vía oral es similar tanto para los que reciben alimentación enteral temprana, como para los que la reciben de manera tardía, sin que se encuentren diferencias significativas en relación con el desarrollo de ECN.

Sugerimos adoptar el esquema de alimentación enteral, temprana y mínima en todos los recién nacidos pretérminos de las unidades de recién nacidos.

8. CONCLUSIONES

- La incidencia de enterocolitis necrosante no presentó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de alimentación.
- La mortalidad de pacientes durante el presente estudio, no presentó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de alimentación.
- La estancia hospitalaria de pacientes durante el presente estudio no presentó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de alimentación, pero si tuvo significancia clínica.
- La ganancia de peso del recién nacido al momento del egreso hospitalario tuvo diferencias significativas entre los dos grupos a favor de la alimentación tardía.
- Dada la no variación de la incidencia de ECN en el grupo de alimentación enteral temprana y de acuerdo a los beneficios que la alimentación enteral mínima provee tanto a la motilidad como a la estimulación péptica y hormonal gastrointestinal, es recomendable iniciar la vía oral de manera temprana.

- Es el momento de desarrollar estudios a gran escala multicéntricos que permitan optimizar prácticas de alimentación enteral en neonatos pretérmino.
- Siguiendo este modelo de ensayo clínico se puede realizar un segundo estudio verificando la incidencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos de muy bajo peso internados en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

BELL, RS, GRAHAM, Stevenson J. Roentgenology and clinical manifestation of neonatal necrotizing enterocolitis. Radiology 1971; 112: 123-135.

BERSETH, CL. Effects of early feeding on maturation of the preterm infants small intestine. J. Pediatrics, 1992; 120: 6-9.

CAPLAN, Michael, Fisiopatología de la Enterocolitis Necrosante, Pediatrics In Review, 2002 ; 23 : 331 – 336.

DAVEY Am, WAGNER CL, Coz C et al: Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: A prospective, randomized trial. J Pediatr 1994; 124: 795-799.

DIMMITT Reed, Tratamiento Clínico de la enterocolitis necrosante. Pediatrics In Review, 2002; 23:374 – 382.

DUNN, Holmans, Weiner J. et al. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. J. Pediatrics, 1988; 112: 622-629.

GROSFELD JL., MOLINARE F, Chaet M, et al. Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: Experience with 179 cases over ten years. Surgery 1996; 120: 650-656.

HEBRA A, Ross III J. Necrotizing Enterocolitis. In: Alan R. Spitzer. Intensive care of the fetus and neonate. St. Louis, Mosby year book, 1996, pag. 865-874.

HYMANN PE., Clarke DD, SL., et al: Gastric acid secretory function in preterm infants. J. Pediatr 1985, 106:467.

KLEINHAUS S., Weimberg G., Gregor MB.: Necrotizing Enterocolitis in infancy. Surg Clin North Am. 1992;72:261. In: Stoll and Kliegman RM. Clinics

in perinatology 1994; 21: 247-262.

KLIEGMAN RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. N. Engl J Med. 1984; 310: 1093-1103

KLIEGMAN RM, Fanaroff AA. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A nine year experience. Am J Dis Child 1981; 135; 603-607.

KONNING, WJ. Amarhth JL. Manometría en los recién nacidos pretérmino y a término. Una ayuda para preguntas. Pediatrics, 1995; 39: 99-104.

LA GAMMA EF, Ostertag SG, and Birenbaum H. Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. Am J Dis Child 1985; 139: 385 – 389.

_____, Wroune LE. Feeding practices for infants. Weighing less than 1500 gr. At birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis clinics interinatology. 1994; 21: 271-306.

MACKENDRICK W. And Caplan M. Necrotizing enterocolitis: New thoughts about patogénesis and potential treatments. Peditr Clin of North Am 1993; 1047-1058

MANCILLA RAMÍREZ J, VERA CASTRO F., MARTINEZ HERNÁNDEZ FJ. Frecuencia de eneterocolitis neonatal en un Hospital Pedriatico. Bo. Med. Hosp. Inf Mex 1989; 46: 485-488.

McCORD J. Oxygen derived free radicals in postischemic in the patogenesis of necrotizing enterocolitis. Clinics in Perinatology 1994; 21:219-234.

MIZRAHI A, BARLOW O., VERDÓN W.; et al. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. J. Peditr. 1965; 66:697-700.

NIÑO JA, RODRÍGUEZ V., ROJAS C y colaboradores. Alimentación enteral en recién nacidos. Lecturas 39: 99-104.

NOWICKI PT, NONKERVIS CA. The role of the circulation in the patogénesis of necrotizing enterocolitis. Clinics in Perinatology 1994; 21:219-234.

OSTERTAG SG, La GAMMA EF, REISEN CE. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enetrocolitis. Pediatrics 1986; 77:275-280.

ROMERO, R, KLEINMAN E. Alimentación del neonato de muy bajo peso de nacimiento Pediatr Rev 1993; 14: 123-132.

STOLL B.J. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. In. Clinics in Perinatology 1994; 21: 205-218.

TROCHE B, HARVEY-WILKES K, ENGLE W. Early minimal feedings promote growth in crically ill premature infanst. Boil Neonate 1995; 67: 172-181.

UAUY RD, FANAROFF, AA, KARONCS, SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J. Pediatr. 1991; 630-638

WALSH MC and KLIEGMAN RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on Staging criteria. Pediatr Clin of North Am 1986; 33:179-201

ZELEN M. The randomization and stratification of patient to clinical trials. J C Dis 1974; 27: 365-375.

ANEXO A. HISTORIA CLÍNICA

1. IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____

HC#: _____

Para rellenar la casilla de genero se tomará 1 como el sexo masculino y como 0 el sexo femenino.

Genero: _____ ☐☐ Masc Fem

Fecha de nacimiento: _____ D ☐ M ☐ A ☐

Fecha de ingreso: _____ D ☐ M ☐ A ☐

Fecha de egreso: _____ D ☐ M ☐ A ☐

2. ANTECEDENTES

Para llenar las casillas se debe tener en cuenta que SI corresponderá al numero 1 y NO corresponderá al número 0. en el ítem vía del parto, en caso de ser parto vaginal se rellenara con el número 0 y cesárea con el número 1.

Antecedentes ginecoobstétricos:

Paridad: _____ G __ P __ A __ C __

FUR: _____ D M A

CPN: _____ Si No

Medicación durante el embarazo: _____

Edad gestacional: (de acuerdo a FUR, a ecografía o por Ballard) _____
(Dada en semanas).

Peso al nacer: _____ (en gramos)

CPN: _____ Si No

Medicación durante el embarazo: _____

Edad gestacional: (de acuerdo a FUR, a ecografía o por Ballard) _____
(Dada en semanas).

Peso al nacer: _____ (en gramos)

Puntaje de apgar: Al minuto _____ A los 5 minutos _____

Perímetro cefálico: _____ (en centímetro)

Talla: _____ (en centímetros)

Tipo de reanimación requerida:

VPP: _____ Si No

IOT: _____ Si No

Drogas: _____ ☐ ☐ Si No

Cateterización: _____ ☐ ☐ Si No

Hipertensión inducida por el embarazo: _____ ☐ ☐ Si No

Abrupcio de la placenta: _____ ☐ ☐ Si No

Placenta previa: _____ ☐ ☐ Si No

Corioaminionitis: _____ ☐ ☐ Si No

Ruptura de membrana: _____ ☐ ☐ Si No

Vía del parto: _____ ☐ ☐ Si No

Motivo de la cesárea: _____

Patologías asociadas

Sufrimiento fetal agudo: _____ ☐ ☐ Si No

Síndrome de dificultad respiratoria: _____ ☐ ☐ Si No

Enfermedad infecciosa _____ ☐ ☐ Si No

Policitemia _____ ☐ ☐ Si No

Ictericia _____ ☐ ☐ Si No

Bilirrubina directa _____ Indirecta _____ D ☐ M ☐ A ☐

Bilirrubina directa _____ Indirecta _____ D ☐ M ☐ A ☐

Bilirrubina directa _____ Indirecta _____ D ☐ M ☐ A ☐

Otras _____

3. INTERVENCIONES REALIZADAS

Exanguinotransfusión _____ ☐ ☐ Si No

Antecedentes de cateterismo umbilical _____ ☐ ☐ Si No

4. DESENLACE

Enterocolitis necrosante _____ ☐ ☐ Si No

ANEXO B. HISTORIA CLÍNICA

Nombre:

Historia clínica:

Día de iniciación de la vía oral: D□M□A□

Edad (en días):

Hora de inicio de la vía oral: (en hora militar)

FECHA D/M/A	VOLUMEN CC/KG.	PESO	TALLA	PERIMET. CEFALICO

ANEXO C. HISTORIA CLÍNICA

Nombre: _____

Numero de historia: _____

Edad de días: _____

Fecha: D M A

VALORACIÓN DE LOS SIGNOS RADIOLÓGICOS

SI

NO

NIVELES HIDROAEREOS		
MALA DISTRIBUCIÓN DE GAS		
EDEMA INTERASAS		
ASAS DILATADAS		
ASA FIJA		
NEUMATOSIS INTESTINAL		
NEUMOPERITONEO		
ASCITIS		

CONCEPTO

ANEXO D. NUTRICIÓN PARENTERAL

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Pretérmino: 75-130 cal/Kg./día

Líquidos:

Menores de 1000 gr: 120-160 cc/kg./día

1000 – 2000 gr: 100-140 cc/Kg./día

Carbohidratos:

Fuente: Glucosa (dextrosa 5-10-50%)

Flujo inicial: 4-8 mg/Kg./min.

Incremento diario: 1-2 mg/Kg./min.

Flujo máximo: 14-16 mg/Kg./min.

Concentración máxima por vía periférica: 12.5%

Proteínas:

Fuente: Aminoácidos cristalinos sintéticos (Travasol 3.5-5.5-8-10%, Aminosyn 3.5 y 7%)

Incremento diario: 0,5 gr/Kg./día.

Relación calórico proteica: 30:1

Lípidos:

Fuente: Triglicéridos de cadena larga y lecitina de yema de huevo.

Soluciones al 10% (1 cc= 1cal) y 20% (1 cc=2cal).

Requerimientos: 0.5-3 gr/Kg./día.

Incremento diario:

RN pretérmino: 0.5 gr/Kg./día.

Electrolitos y minerales:

Sodio: 2-4 mEq/Kg./día

Potasio: 2-3 mEq/Kg./día

Cloro: 2-3 mEq/Kg./día

Magnesio: 0.25-0.5 mEq/Kg./día

Gluconato de calcio: 100-150 gr/Kg./día.

Fósforo: 1-2 mmol/Kg./día.

ANEXO E. CARTA DE AUTORIZACIÓN

TITULO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

“ALIMENTACIÓN ORAL TEMPRANA VS TARDIA EN RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO Y ENTEROCOLITIS NECROSANTE”

INVESTIGADOR

Doctor Germán Lauro Pradilla Arenas, programa de pediatría. Universidad industrial de Santander ESE Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Santander.

Teléfonos N° 6361087 – 300 2656932

OBJETO Y ANTECEDENTES

Los niños prematuros, en especial los menores de 1.500 grs., tiene un riesgo mas alto con respecto a los niños de mayos peso, de desarrollar enterocolitis necrosante. Dicha enfermedad consiste en la inflamación y daño del intestino en el recién nacido, ocasionada por múltiples factores; la cual puede tener diversos grados de severidad y hasta en un 20% ocasiona la muerte.

Este es un estudio que pretende comparar la frecuencia de la enfermedad llamada enterocolitis necrosante, en recién nacidos menores de 1.500 grs, incluidos en dos esquemas diferentes de alimentación.

PROCEDIMIENTOS

Si acepta que su hijo(a) participe, sucederá lo siguiente:

- Deberá responder preguntas sobre su historia médica, lo cual durará aproximadamente 15 minutos.
- Se asignará a un esquema de inicio de vía oral, uno temprano (el cual se iniciara entre el 1 y 2 día de vida) o un tardío (el cual se iniciara al 5 día de vida), siempre y cuando las condiciones del niño sean estables (determinadas por el medico de la sala). La elección del esquema al cual será asignado, estará determinado por le azar, no por los médicos investigadores.
- En lo posible el inicio de la vía oral se realizara con leche materna y se suministrara el máximo volumen del que se disponga. En caso de que esta última no alcance se completara con leche de formula especial para prematuros.

- Independiente del grupo al cual sea asignado, el niño recibirá partir del segundo día de vida alimentación parenteral (es decir por vía venosa) la cual se suspenderá una vez el niño pueda recibir los requerimientos para su crecimiento desarrollo por vía oral.
- Se realizara una vigilancia estricta tanto clínica y de laboratorio para detectar cualquier síntoma o signo sugestivo de la enfermedad, en cuyo caso se iniciara el manejo correspondiente por parte del equipo medico encargado.

BENEFICIOS

Si el recién nacido es incluido en este estudio contara con varios beneficios como la estimulación del desarrollo intestinal, el control estricto de la evolución clínica así como probablemente una menor estancia hospitalaria. Además es posible que se encuentre una forma más eficaz de alimentar a los niños de muy bajo peso.

RIESGOS

La enfermedad denominada enterocolitis necrosante, puede producirse en cualquiera de los dos grupos de alimentación. La vigilancia de estos pacientes se utilizara de forma estricta con el fin de instaurar rápidamente el manejo necesario.

ALTERNATIVAS

Los esquemas de alimentación de vía oral utilizados en este estudio son esquemas usados en las salas de recién nacidos y se pueden obtener sin participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será usada solo para efectos de investigación.

PREGUNTAS

El investigador ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder mis preguntas. Si tengo más preguntas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono 6361087 o 300 2656932.

Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria.

CONSENTIMIENTO

Acepto que mi hijo participe en el estudio.

FIRMA_____C.C._____

FIRMA_____C.C._____

ANEXO F. ESQUEMA DE ALIMENTACIÓN

INICIO VÍA ORAL TEMPRANA (24 A 48 HORAS)

DÍAS	VOLUMEN A SUMINISTRAR
PRIMER DÍA	1 cc CADA 6 HORAS
SEGUNDO DÍA	1 cc CADA 3 HORAS
TERCER DIA	3 cc CADA 3 HORAS
DÍAS SIGUIENTES	16-20 cc / Kg / día a intervalos de cada 3 horas

INICIO DE VÍA ORAL TARDÍA (QUINTO DÍA DE VIDA)

Se iniciara con tercio de la capacidad gástrica (tomada como el 1% del peso en gramos) y se continuara con aumentos de 16-20 cc / Kg. / día. El volumen a suministrar se dividirá en 8 tomas.

Manejo del residuo: < del 25%: se devuelve y se continua con la siguiente toma sin modificar el volumen.

25-50%: se devuelve y a la siguiente toma se le descuenta el volumen de residuo.

Si persisten el residuo del 25 al 50% por dos tomas, se disminuirá al volumen que venia tolerando previamente.

>50%: se retornara al volumen previamente tolerado por el paciente.

Suspensión de la vía oral: Se suspenderá la vía oral a aquellos pacientes que presenten vomito en 2 oportunidades o más, distensión abdominal (aumento del perímetro abdominal en 2 cm. o más asociado a examen abdominal anormal), sangre en heces (fetal), deterioro clínico y que a juicio del medico de la sala se considere que el mismo sea debido a una proceso patológico de origen gastrointestinal o de otra índole, que contraindique la vía oral.

ANEXO G. DEFINICION DE VARIABLES

- Cateterismo umbilical: paso de cateter a través de la vena umbilical
- CPN (control prenatal): visitas médicas durante el embarazo.
- Distensión abdominal: aumento del perímetro abdominal mayor de 2 cm.
- Exanguinotransfusión: recambio de sangre equivalente al doble de la volemia
- FUR: fecha de la última menstruación de la madre.
- Hematoquexia: deposiciones con sangre.
- IOT (intubación orotraqueal): paso de cánula a tráquea por vía oral
- Policitemia: valor de hematocrito mayor de 50
- Residuo: cantidad de contenido gástrico medido antes de pasar nueva toma de leche
- Ruptura prematura de membranas: pérdida de la integridad de las membranas ovulares mayor de 18 horas.
- Síndrome de dificultad respiratoria: dificultad respiratoria medida por puntaje de silverman.
