

Reporte de un caso

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y SU RELACIÓN CON TRANSFUSIONES DE CONCENTRADO DE HEMATÍES, REVISIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Dra. Natalia Restrepo Centeno¹, Dr. Felipe Cortés², Dra. Erlin Robledo Guzmán²

1. Neonatóloga Clínica Universitaria Colombia Fundación Sanitas
2. Residentes Pediatría Fundación Universitaria Sanitas

RESUMEN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad multifactorial, la cual se presenta en el 10% de todos los niños prematuros y de bajo peso para la edad gestacional. Se considera una de las principales causas de morbimortalidad en el neonato y hasta el momento no se ha podido lograr un impacto en su incidencia en las unidades de recién nacidos. En recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacer, existe una asociación temporal entre la transfusión de glóbulos rojos empaquetados y el desarrollo de ECN en las primeras 48 horas de haberse iniciado la transfusión. Se ha encontrado que la ECN posterior a las transfusiones o asociada a estas es de una mayor severidad que aquellas ECN no asociadas a las transfusiones, requiriendo intervención quirúrgica y, por lo tanto, aumentando el riesgo de complicaciones posteriores y muerte. Se desconoce, en el momento, el mecanismo por el cual se presenta; sin embargo, existen teorías acerca de esta condición que lo predispone, como la anemia, la alteración del flujo sanguíneo asociado a la alimentación y los eventos de isquemia/reperfusión asociados a la transfusión. Se expone un caso clínico de ECN postransfusional.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante, reacciones transfusionales, neonato, pretérmino

Correspondencia: nrestrepo@colsanitas.com

Recibido: 13 de mayo de 2014

Aceptado: 20 de mayo de 2014

NECROTIZING ENTEROCOLITIS AND ITS RELATIONSHIP TO RED BLOOD CELL CONCENTRATES - A CLINICAL CASE REVIEW

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a multifactorial disease that occurs in 10% of all preterm, low-weight for gestational age infants. Considered one of major causes of morbidity and mortality in neonates and up to now we have failed to impact the incidence of NEC in newborn units. In preterm, low-weight infants, there is a temporary association between the transfusion of packed red blood cells and the development of NEC in the first 48 hours after initiating the transfusion. It has been found that NEC following a transfusion or transfusion-associated NECs are more severe than non transfusion-related NECs and require surgical intervention that increases the risk of future complications and death. The triggering mechanism is yet unknown; however, there are some theories about some predisposing factors such as anemia, feeding-related blood flow disruptions, and transfusion-associated ischemic/reperfusion events. A clinical case of post-transfusion NEC is discussed.

Key words: *Necrotizing enterocolitis, transfusion reactions, neonate, preterm*

OBJETIVO

Presentar un caso clínico de un paciente prematuro tardío, quien consultó por síndrome anémico con valores de hemoglobina y hematocrito en rango de transfusión con posterior presentación de enterocolitis necrotizante y muerte.

METODOLOGÍA

Se realizó búsqueda de información en las bases de datos de PubMed, Medline, Cochrane y Scielo, así como de referencias de artículos de revista y texto de los últimos cinco años.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante es la principal enfermedad devastadora en neonatos pretérmino con elevada morbimortalidad. Se presenta aproximadamente en el 10% de los niños con muy bajo peso al nacer y es considerada un trastorno multifactorial, el cual converge en una presentación clínica común y con muchos mecanismos etiológicos los cuales incluye isquemia, infección, daño mecánico, factores iatrogénicos y disfunción de la barrera inmunológica (1). Varios estudios demuestran una

asociación temporal entre las transfusiones de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en niños prematuros, así como la asociación entre tiempo menor de 48 horas y el desarrollo de esta patología. Reportamos un caso de enterocolitis necrotizante en neonato pretérmino posterior a transfusión de glóbulos rojos. La ECN se incluye dentro de las reacciones transfusionales en neonatos, principalmente prematuros después de la 48 horas postransfusión, la cual a pesar de tener una baja incidencia, se debe considerar en todo neonato que va a recibir hemoderivados por su alta morbimortalidad.

CASO CLÍNICO

Se trata de un neonato pretérmino, de 33 semanas, fruto de segundo embarazo de madre de 22 años, padres no consanguíneos, parto por cesárea y por ecografía con sospecha de hidrops fetal, obstrucción intestinal y síndrome anémico. Al nacer tuvo peso de 2360 gramos y talla 34 cm. Cursó con cuadro de dificultad respiratoria y diagnóstico clínico y radiográfico de taquipnea transitoria del recién nacido, requiriendo ventilación mecánica no invasiva por 12 horas. Evolución favorable y posterior a esto se pasa a oxígeno en cánula a 0.1 lt /min. Durante la hospitalización requirió fototerapia intensiva por 6 días por incompatibilidad Rh con isoimmunización, bilirrubinas

de control sin rango de fototerapia y anemia moderada a severa sin repercusión hemodinámica; adecuada evolución y se decide dar salida. A los 3 días del alta asiste a control con resultados de paraclínicos solicitados. Se documenta anemia severa en rango de transfusión, por lo cual se hospitaliza en URN. Al examen físico de reingreso presenta soplo sistólico GI/VI, paraclínicos: Hemoglobina (Hb): 6.5 gr/dl Hematocrito (Hcto): 19.6%, Bilirrubina Total (BT): 14,28 gr/dl, Bilirrubina Indirecta (BI): 12,63 gr/dl, Reticulocitos: 8.76 y se indica transfusión de 50 cc de glóbulos rojos. Se realiza transfusión en 1 hora y 40 minutos sin ninguna complicación. A las 7 horas de haber terminado la transfusión, el paciente presenta distensión y dolor abdominal asociado a vómito verdoso, bilioso. Se deja sin vía oral, se coloca sonda orogástrica, y se solicita radiografía de tórax que evidencia distensión de asas

sin signos de neumatosis (**imagen 1**). Ante sospecha de enterocolitis necrotizante, se inicia manejo antibiótico de primera línea. Posteriormente, a las 5 horas presenta deterioro clínico dado por hipoactividad, color terroso, piel moteada y aumento de distensión abdominal, por lo cual se solicita radiografía de abdomen de control que evidencia aumento de distensión abdominal, neumatosis generalizada y gas portal (**imagen 2 y 3**). Además, presenta hemograma con leve anemia sin ninguna otra alteración en las líneas celulares. Se escalona a segunda línea antibiótica.

Los laboratorios de control muestran: Cuadro Hemático: normal, Hb: 10.6 gr/dl – Hcto: 31 %, PCR: negativa, electrolitos sin alteración. Es llevado inmediatamente a cirugía, donde se evidencia perforación de íleon proximal con necrosis de 40 cm de intestino a 60 cm de Ángulo de

IMAGEN 1. RAYOS X INICIAL



IMAGEN 2 Y 3. RAYOS X DE ABDOMEN CONTROL. RAYOS X DE ABDOMEN CONTROL RAYOS X DE ABDOMEN CONTROL



Treitz, con zonas de isquemia por parches de intestino grueso e intestino delgado, por lo cual se deja laparotomizado. Al día siguiente tiene altos requerimientos de inotrópicos, presenta palidez de asas intestinales y líquido hemático a través de laparostomía; el hemograma muestra mejoría de la anemia, gases arteriales con acidosis metabólica. Posteriormente comienza deterioro generalizado, los paraclínicos tienen aumento significativo según hemograma: Hb: 7 gr/dl y plaquetas: 38000 y PCR: 221, por lo cual requiere transfusión de plaquetas. Además, hay deterioro macroscópico de asas intestinales. Es llevado a salas de cirugía encontrándose necrosis intestinal masiva (estómago, duodeno y colon) con escasa vitalidad de íleon terminal (**imagen 4**). Paciente con altos requerimientos de parámetros ventilatorios. Fallece al tercer día postransfusión.

DISCUSIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) ocurre en aproximadamente 10% de los recién nacidos con bajo peso al nacer y es considerada una enfermedad multifactorial, en la cual convergen una presentación clínica final asociada con múltiples mecanismos etiológicos, incluyendo isquemia (ej. reperfusión), infección (ej. colonización de colon), lesión mecánica (ej. viscosidad, embolismo), factores iatrogénicos (ej. catéteres, alimentación enteral excesiva) y disfunción de barrera inmunológica (2). A pesar de las nuevas tecnologías y en la mejora de la supervivencia de

los recién nacidos prematuros, la incidencia y la carga de la enfermedad por ECN se ha mantenido sin cambios en los últimos 50 años. Entre los factores de riesgo para desarrollar ECN se encuentran el parto prematuro, los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, los eventos hipóxico-isquémicos, el avance rápido y temprano de la alimentación enteral, la leche de fórmula, el sobrecrecimiento bacteriano (3).

Entre 1980 y 1990 se describió por primera vez la relación entre transfusiones de GRE y ECN (Mc Grady et al., 1987 Bednarek et al., 1988), especialmente en los prematuros de bajo peso. A partir de este periodo, se han publicado múltiples estudios retrospectivos, los cuales concluyen que existe una relación clara entre ECN tardía y transfusión en prematuros estables, transfundidos de forma electiva por anemia de prematuridad.

Se describen como potenciales mecanismos: la injuria intestinal asociada a transfusión por mecanismos inmunes anti HLA o anticuerpos anti neutrófilos; y mecanismos no inmunes por la acción de modificadores biológicos, los cuales activan los neutrófilos, generando liberación de proteasas y oxidasas con el consiguiente daño endotelial. También se ha descrito lesión por “almacenamiento” de los glóbulos rojos, que genera una disminución de la oxigenación de los tejidos.

Se ha descrito una incidencia de ENC post transfusión entre el 20 al 35%, estando relacionada con ECN tipo III (4). Existen varios estudios en los cuales se ha mostrado la posible relación entre la ECN y la transfusión de gló-

IMAGEN 4. HALLAZGOS SEGUNDA RE-INTERVENCIÓN



bulos rojos entre ellas las más importantes la de *Mally et al.*, en el año 2006, en la cual se encontró ECN postransfusional en el 35% de casos con una población total del estudio de 17 neonatos prematuros. En 2009 *Valieva et al.*, realiza un estudio con 8 neonatos, encontrando 3 con ECN postransfusión. En 2011 se realizaron 4 estudios, 2 de ellos realizados por *Blau et al.*, y por *Paul et al.*, que mostraron un porcentaje de 25 al 27% de ECN postransfusional, pero el estudio realizado por *Singh et al.*, en 2011, con una población total de 111 neonatos prematuros que requirieron transfusión de glóbulos rojos, se encontró ECN en el 72% de ellos. *El-Dib et al.*, en este mismo año encontró un porcentaje del 56% de ECN postransfusional, pero en una población total de 25 prematuros.

Los recién nacidos se encuentran entre los pacientes más transfundidos en las unidades de cuidados intensivos, pero la adhesión y adopción a las guías de transfusión varían significativamente, con diferencias en los criterios por parte del personal médico. Los peligros de múltiples transfusiones incluyen la exposición a múltiples donantes, virus, preservativos usados en sangre, sobrecarga de volumen, reacciones anafilácticas, aumento de riesgo de retinopatía de la prematuridad y ECN (5). Se ha encontrado en diversos estudios que, a pesar de tener guías establecidas de transfusión neonatal, su adhesión a las mismas es mínima. *Baer et al.*, describen que más o menos un 30% de las transfusiones se realizan por fuera de los criterios establecidos por las guías de transfusión. La adherencia fue mejorada drásticamente y el número de transfusiones disminuyeron cuando las guías fueron implementadas y amplificadas al personal médico (6).

Múltiples hipótesis acerca de la fisiopatología de la ECN postransfusional, entre ellas la hipótesis de daño intestinal agudo relacionado a transfusión (TRAGI), en el cual la reacción a la transfusión sanguínea es similar a la presentado en niños mayores conocido como TRALI (daño pulmonar agudo relacionado a transfusión). Muy a menudo los niños son transfundidos por anemia, sangrado o sintomatología respiratoria con anemia asociada. Los mecanismos de injuria en TANEC/TRAGI son el resultado de una respuesta anormal de la velocidad del flujo sanguíneo mesentérico en el estado postransfusional, de tal manera que la baja perfusión interactúa con los mecanis-

mos de alimentación y contribuye al daño intestinal (7). También se ha encontrado que los glóbulos rojos de los bancos de sangre son menos competentes en aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos, produciendo isquemia y vasoconstricción intestinal. Esta última está mediada por pérdida del ATP y alteración de la estabilidad de la membrana del glóbulo rojo produciendo deformabilidad de los mismos; así mismo, disminución en los niveles de 2-3 difosfoglicerato, lo que incrementa la afinidad del oxígeno y reduce la entrega de éste a los tejidos; por último, la fragmentación de glóbulos rojos, que libera hemoglobina libre y produce elevación de niveles de óxido nítrico causando vasoconstricción mesentérica y disminuyendo la perfusión intestinal. Existe la posibilidad de que haya múltiples vías para la aparición de TRAGI que conduce al desarrollo de ECN y que los mecanismos de la lesión no sean mutuamente excluyentes (8). Es por esta razón que muchos de estos autores sugieren una asociación entre anemias crónicas con algún grado de hipoxia crónica y reperfusión luego de la transfusión de glóbulos rojos, por lo que algunos de ellos sugieren suspender la vía enteral durante el momento en que se está transfundiendo al recién nacido y de esta manera disminuir “la carga” mesentérica durante el proceso de la transfusión. Por lo anterior, se recomienda ser muy conservador al indicar una transfusión en pacientes con procesos de anemia crónica, una alta adherencia a las guías de transfusión que se tiene en cada una de las unidades de recién nacidos y, finalmente, suspender la vía enteral durante la transfusión.

CONCLUSIÓN

Se concluye que la patogénesis de ECN es multifactorial. Se ha visto que hasta un 35% de los casos está asociado a transfusiones sanguíneas (en las primeras 48hrs posterior a la transfusión). Por esta razón, se debe optimizar el uso de transfusiones en esta población de prematuros con anemia crónica y, como medida preventiva, suspender la vía enteral durante el procedimiento. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para establecer los mecanismos responsables de esa asociación y potenciales intervenciones.

REFERENCIAS

1. Blau j, et al. Transfusion related acute gut injury: Necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red bloodcell transfusion. *J Pediatr* 2011; 158: 403-9.
2. Simmonds et al. Addressing the “new” NEC, part I: rediscovering the basics. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 1011-18.
3. Neu J, et al. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl J Med.* 2011; 364: 255-64.
4. Mohamed A, et al. Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity?. *Transfusion (Paris)*. 2010; 50(5): 1106-1112.
5. Bednarek FJ, et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr*. 1998; 133 (5): 601-607.
6. Baer VL et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion (Paris)* 2011; 51 (2): 264-269.
7. Krimmel et al. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (2): 9-105.
8. Christensen RD et al. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011; 158 (3): 349-350.