

J. Pérez-González, M.P. Ventura Faci,  
M.P. Samper Villagrasa, J.A. Gallego  
Beamonte, P.J. Ruiz Lázaro, F.J. Castillo  
García\*

*An Esp Pediatr 1996;44:173-175.*

La enterocolitis necrotizante del recién nacido (ECN) es, probablemente, una enfermedad de origen multifactorial, que incluye desórdenes circulatorios intestinales, desvitalización tisular regional, ulceraciones/necrosis de la pared intestinal e invasión microbiana de las áreas desvitalizadas<sup>(1-3)</sup>. Afecta fundamentalmente a recién nacidos pretérminos, con una incidencia en recién nacidos a término del 5-10% del total de casos de ECN. La enfermedad se presenta, habitualmente, de forma esporádica en las unidades de cuidados intensivos neonatales, si bien se han descrito brotes epidémicos ligados a infección por determinados microorganismos, entre los que se incluye el *Clostridium difficile*<sup>(2,4-9)</sup>.

Recientemente, hemos asistido a uno de estos brotes epidémicos en la Unidad Neonatal de nuestro Hospital, asociado a infección por *Clostridium difficile*, con la particularidad de afectar exclusivamente a recién nacidos a término.

### Observación clínica

Entre el 2 de enero de 1994 y el 15 del mismo mes, sobre un total de 28 recién nacidos asistidos en este intervalo, en la Unidad de Recién Nacidos Patológicos del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, se objetivaron tres casos de ECN en recién nacidos procedentes de nuestra Maternidad (10,7% de los ingresados). En las tablas I y II se recogen las características generales, clínicas, radiológicas y microbiológicas de las tres observaciones. Durante el referido período de tiempo los exámenes sistemáticos en heces detectaron *Clostridium difficile* en los tres casos afectados y en un recién nacido asintomático. De esta manera, tomando como población testigo a 4 recién nacidos asintomáticos, sólo 1/4 (25%) presentaba colonización intestinal por *Clostridium difficile* frente al 100% (3/3) de los afectados ( $p < 0,001$ ).

La estimación de las toxinas A y B del *Clostridium difficile* realizada por inmunoensayo enzimático directo en heces (Cambridge Biotech, «Cytoclone™ A+B.E.I.A.») sólo fue positiva en los recién nacidos con el cuadro clínico y radiológico

## Brote epidémico de enterocolitis necrotizante por *Clostridium difficile* en recién nacidos a término

de ECN (3/3, 100%) enfrentados a 0/4 en las observaciones testigo ( $p < 0,0001$ ).

Se tomaron medidas antiinfecciosas estrictas, con aislamiento de los tres pacientes y empleo efectivo de vancomicina como tratamiento antimicrobiano<sup>(6,10)</sup>. Estas medidas se mostraron eficaces en el control epidémico, tanto desde la vertiente clínica, como microbiológica. Ninguna de las tres observaciones requirió tratamiento quirúrgico, respondiendo favorablemente a la terapia antimicrobiana, nutrición parenteral y demás medidas de apoyo necesarias para el tratamiento de estos estados.

### Discusión

Hasta el momento actual, no ha podido relacionarse de manera sostenida a un agente infeccioso único como responsable de ECN. No obstante, brotes epidémicos de la enfermedad implicando a distintos microorganismos parecen demostrados de forma incuestionable, atribuyéndose con mayor frecuencia un carácter específico a las especies de *Clostridium*. De ellos, el *Clostridium difficile*, huésped frecuente del intestino en el recién nacido, a través de sus toxinas A y B, ha podido relacionarse de forma significativa con brotes epidémicos de ECN en el recién nacido<sup>(2,4,6-9)</sup>.

La cualificación de un brote epidémico de naturaleza infecciosa se sustenta en: 1) relación clínica-microbiológica en un período de tiempo determinado, y 2) desaparición de dicha relación al instaurarse medidas antiinfecciosas estrictas, las cuales interrumpen la cadena epidemiológica. Ambos criterios, presentes en nuestras observaciones, justifican su carácter epidémico.

No se conocen bien las causas por las que microorganismos, caso del *Clostridium difficile*, colonizadores asintomáticos del intestino en al menos el 50% de los recién nacidos, son capaces de condicionar en algunas circunstancias la aparición de ECN. La actividad enterotóxica del *Clostridium difficile* se adscribe inicialmente a la toxina A. En modelos experimentales dicha toxina se une a receptores de membrana del «borde en cepillo», dando lugar a lesiones de ulceración/necrosis de la pared intestinal<sup>(10)</sup>. Una ruptura del equilibrio huésped-patógeno por disminución de la capacidad defensiva local, de origen multifactorial, podría explicar la súbita expresión clínica del patógeno<sup>(10-13)</sup>. Esta génesis incluiría estímulos indeseables como son la inmadurez intestinal (anatómo-funcional), desórdenes readaptativos

Depto. de Pediatría. Servicio de Neonatología. \*Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Correspondencia: J. Pérez-González.

Depto. de Pediatría, 5ª planta. Hospital Clínico Universitario. Avda. Gómez Laguna s/n, 50009 Zaragoza.

Recibido: Junio 1994

Aceptado: Marzo 1995

Tabla I Enterocolitis necrotizante: casuística

| Caso | EG*<br>(semanas) | Peso<br>nacimiento (g) | Desorden inicial                            | Edad de<br>comienzo (en días) |
|------|------------------|------------------------|---|-------------------------------|
| 1    | 40               | 3.665                  | Hipoglucemia<br>Policitemia                 | 2                             |
| 2    | 38               | 2.650                  | SFA**<br>Hipoglucemia<br>Hipotermia severa  | 3                             |
| 3    | 38               | 3.115                  | Hipoglucemia<br>Enfermedad<br>hemolítica BO | 2                             |

\* EG = Edad gestacional. \*\* SFA = Sufrimiento fetal agudo (Dips II y desaceleraciones variables durante expulsivo; disminución del tono axial y extremidades durante las primeras 48 horas de vida, acompañado de letargia/irritabilidad).

neonatales causando isquemia-reperusión intestinal y/o acción directa de enterotoxinas. Patogénicamente, para estas últimas situaciones, estos estímulos darán lugar a la libertación «in situ» de mediadores inflamatorios, entre los que se encuentran el factor activador de plaquetas y el factor de necrosis tumoral, responsables de la generación de radicales libres que actuarían como mediadores «distales» de las lesiones histopatológicas presentes en la ECN<sup>(1,14,15)</sup>.

La ECN en el recién nacido a término, poco frecuente, tiene su comienzo en el período neonatal precoz, en contraste con la aparición tardía en el recién nacido pretérmino. Esta relación inversa con la edad gestacional sugiere que los factores de riesgo son diferentes para ambos grupos de recién nacidos. Distintas

situaciones de «disconfort» neonatal se han encontrado estrechamente asociadas a la ECN del recién nacido a término con peso adecuado para su edad gestacional. Esta asociación ha sido definida para la hipoglucemia neonatal, policitemia, asfixia perinatal y cardiopatías congénitas<sup>(1,16)</sup>. Tomando estos datos en conjunto, apoyados en el comienzo precoz de la enfermedad, sugieren que la ECN del recién nacido a término pueda ser el resultado de una lesión isquémica transitoria del tubo digestivo, en el curso de diferentes desórdenes readaptativos neonatales, generadores de modificaciones en la perfusión tisular a este nivel. Esta situación previa, podría explicar la ruptura de la capacidad defensiva local, permitiendo la expresión citopatógena de gérmenes colonizadores habituales del intestino neonatal, como es el caso del *Clostridium difficile*. Los tres casos aquí presentados, con un comienzo precoz de la enfermedad, primeras 72 horas de vida postnatal, tuvieron como trastorno readaptativo común la hipoglucemia, acompañada de forma variable de otros desórdenes (tablas I y II).

Finalmente, destacar la evolución favorable de las tres observaciones, las cuales mostraron una rápida desaparición de toxinas A y B en heces tras el tratamiento con vancomicina oral<sup>(2,6,10)</sup>.

### Bibliografía

- 1 MacKendrick W, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: new thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North Am* 1993;**40**:1047-1059.
- 2 Marcy SM, Klein JO. Focal bacterial infections. En: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 3rd ed. Filadelfia W.B. Saunders Co. 1990; 700-741.
- 3 Israel EJ, Walker WA. Host defense development in gut an related disorders. *Pediatr Clin North Am* 1988;**35**:1-15.
- 4 Bargaño JM, Figueras J, Botet F, Jiménez R. Factores etiopatogéni-

Tabla II Enterocolitis necrotizante: manifestaciones clínicas, radiológicas. Microbiología

| Caso | Signos clínicos |                      |                 | Radiología  | <i>C. difficile</i> |           |
|------|-----------------|----------------------|-----------------|---|---------------------|-----------|
|      | Vómitos         | Distensión abdominal | Sangre en heces |   | Toxinas (A-B)       | Organismo |
| 1    | ++              | ++                   | +++             | Neumatosis intestinal<br>Ileo<br>Edema pared intestinal | +                   | +         |
| 2    | +               | +                    | ++              | Neumatosis intestinal<br>Ileo<br>Edema pared intestinal | +                   | +         |
| 3    | +               | +                    | +               | Ileo?<br>Edema pared intestinal                         | +                   | +         |

*C. difficile* = *Clostridium difficile*

- cos de la enterocolitis necrotizante neonatal. *An Esp Pediatr* 1988;**29**:31-36.
- 5 Walsh M, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;**33**:179-201.
  - 6 Han VKM, Sayed H, Change GW, Brabyn DG, Shaheed WA. An outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis: A case for oral vancomycin therapy?. *Pediatrics* 1983;**71**:935-941.
  - 7 Rotbart HA, Lewin MJ. How contagious is necrotizing enterocolitis?. *Pediatr Infect Dis* 1983;**2**:406-413.
  - 8 Sheretz RJ, Sarubbi FA. The prevalence of *Clostridium difficile* and toxin in a nursery population: A comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group. *J Pediatr* 1982;**100**:435-439.
  - 9 Cashore WJ, Peter G, Lauermann M, Stonestreet BS, Oh W. Clostridia colonization and clostridial toxin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1981;**98**:308-311.
  - 10 Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: Its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988;**1**:1-18.
  - 11 El-Mohandes AE, Keiser JF, Refat M, Jackson BJ. Prevalence and toxigenicity of *Clostridium difficile* isolates in fecal microflora of pre-term infants in the intensive care nursery. *Biol Neonate* 1993;**63**:225-229.
  - 12 Silva J. Antimicrobial-associated colitis. *Infect Dis News* 1986;**5**:73-76.
  - 13 Al-Jumaili IJ, Shibley M, Lishman AH, Record ChO. Incidence and origin of *Clostridium difficile* in neonates. *J Clin Microbiol* 1984;**19**:77-78.
  - 14 Caplan MS, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: The role of platelet activating factor. *Pediatr* 1992;**31**:428-434.
  - 15 Caplan MS, Sun XM, Hsueh W. Hypoxia causes ischemic bowel necrosis in rats: The role platelet-activating factor (PAF-acether). *Gastroenterology* 1990;**99**:979-986.
  - 16 Wilson R, Del Portillo M, Schmidt E, Feldman RA, Kanto WP. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 grams at birth: A case-control study. *Pediatrics* 1983;**71**:19-22.