

Velocimetría del flujo Doppler en la arteria mesentérica superior durante el primer día de vida en neonatos pretérmino y riesgo de enterocolitis necrosante neonatal

Edile M. Murdoch, BM, MRCP^a, Ajay K. Sinha, MD, FRCPC^b, Shanti T. Shanmugalingam, MB, MRCP, MRCPCH^b, Gordon C.S. Smith, MD, PhD^c, y Stephen T. Kempley, MA, FRCPC^b

OBJETIVO: Relacionar los índices Doppler de la perfusión esplácnica y la resistencia vascular con el riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante (ECN).

DISEÑO: Estudio prospectivo de cohorte con análisis de la velocidad del flujo Doppler en los vasos espláncnicos durante el primer día de vida. El tratamiento clínico y el diagnóstico de ECN se realizaron desconociendo los resultados Doppler.

MARCO: Unidad terciaria de cuidados intensivos neonatales.

PACIENTES: Sesenta y cuatro neonatos pretérmino elegibles ingresados para cuidados intensivos.

MEDICIONES PRINCIPALES DEL RESULTADO: Enterocolitis necrosante mediante una clasificación diagnóstica objetiva.

RESULTADOS: Tras ajustar respecto a la edad gestacional al nacer, los siguientes índices de la velocidad del flujo Doppler en la arteria mesentérica superior predijeron significativamente el riesgo de ECN (odds ratio [OR] ajustada [IC 95%]): velocidad telediastólica (OR de un cambio en 1 cm/s: 0,79, 0,65-0,94, $p = 0,009$), velocidad media (OR ajustada de un cambio en 1 cm/s: 0,90, 0,81-0,99, $p = 0,04$) e índice de pulsatilidad (OR para el cambio en 1 unidad 3,77, 1,22-11,61, $p = 0,02$). La asociación entre ECN y velocimetría Doppler indicadora de gran resistencia vascular fue independiente a una serie de otros factores y comorbilidades (raza, modo de parto, catéter arterial umbilical, restricción del crecimiento, conducto arterial persistente, ictericia, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica e hipotensión).

DISCUSIÓN: Los neonatos con patrones de gran resistencia de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior del primer día de vida corren mayor riesgo de desarrollar ECN.

^aNeonatal Intensive Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido; ^bNeonatal Unit Intensive Care, Royal London Hospital, Whitechapel, Londres, Reino Unido; ^cDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University, Cambridge, Reino Unido.

Correspondencia: Edile Murdoch, BM, MRCP, Department of Neonatology, Box 226, Rosie Hospital, Hills Rd, Cambridge CB2 2SW, Reino Unido.

Correo electrónico: edile.murdoch@addenbrookes.nhs.uk

La alteración de la función intestinal es una importante fuente de morbilidad y mortalidad en los cuidados intensivos neonatales. La disfunción intestinal se manifiesta por intolerancia a la alimentación, mal crecimiento, mal absorción y, en los casos más graves, enterocolitis necrosante (ECN). La incidencia de ECN se estima en 1-3 por 1.000 nacidos vivos y se asocia con una mortalidad del 20-40%¹, así como con morbilidad a largo plazo, como el síndrome del intestino corto. El riesgo de ECN aumenta en los neonatos con retraso del crecimiento y, en particular, en los que presentan un Doppler uteroplacentario prenatal anormal^{2,3}. Esta última asociación se considera debida a la alteración de la perfusión en la circulación intestinal.

Estudios anteriores han demostrado que los patrones de gran resistencia de la velocimetría Doppler del flujo en la arteria mesentérica se asocian con una disminución significativa de la tolerancia a la alimentación enteral⁴. Además, los grupos de neonatos considerados en alto riesgo de ECN tendieron a mostrar patrones de gran resistencia en el flujo de la arteria mesentérica superior⁵ (AMS). Sin embargo, que sepamos, no existe evidencia directa de que los patrones de gran resistencia del flujo en los vasos espláncnicos se asocian con un aumento posterior del riesgo de ECN en el recién nacido. El objetivo de este estudio fue determinar si la velocimetría Doppler del flujo de la AMS y del tronco celíaco predice la ECN en una población de alto riesgo.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Realizamos un estudio prospectivo de cohorte de los neonatos pretérmino ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestro hospital durante un período de cinco años. Los criterios de inclusión fueron que los padres accedieran a la participación en el estudio y que las mediciones Doppler pudieran realizarse en las primeras 24 horas de vida. La inclusión en el estudio dependió del horario laboral del investigador. Los criterios de exclusión fueron la presencia de anomalías congénitas o de sepsis comprobada. El estudio recibió la autorización ética del Comité de Ética.

Velocimetría Doppler del flujo arterial esplácnico

Las mediciones ecográficas Doppler de la velocidad del flujo sanguíneo en la AMS y en el tronco celíaco fueron realizadas en el primer día de vida, durante un período de estabilidad cardio-

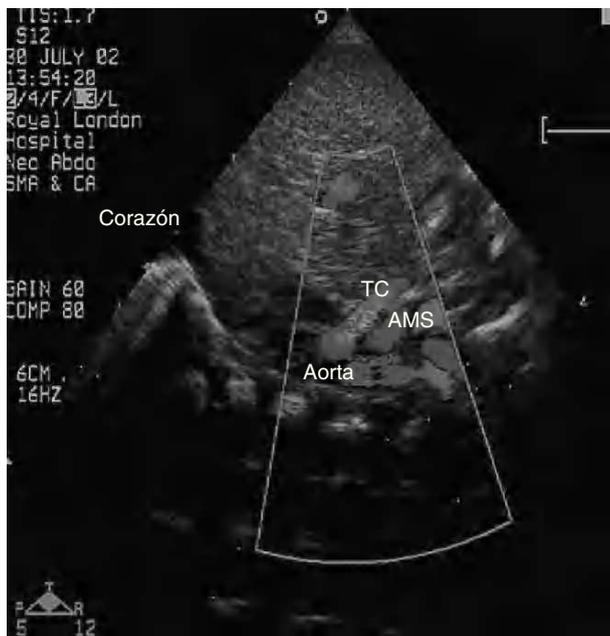


Fig. 1. Ecografía representativa que muestra la identificación de la arteria mesentérica superior (AMS), que se origina en la aorta descendente (aorta), por debajo del origen del tronco celíaco (TC). La sonda ecográfica está colocada en la línea media, en un plano sagital justo por debajo de la apófisis xifoides del esternón.

pulmonar (definido como una tensión arterial media ≥ 30 mm Hg, una monitorización continua de la saturación de oxígeno del 88-95% y pH $> 7,25$, PaCO₂ 4,6-7 kPa y PaO₂ 7-10 kPa en la gasometría más reciente). Las mediciones fueron realizadas con una unidad ecográfica Hewlett Packard Sonos 100 con un transductor de imagen de 7,5 MHz y Doppler de 5 MHz. Se tomó una imagen ecográfica nítida en tiempo real de la arteria, corrigiendo respecto al ángulo del haz ecográfico. El volumen de muestra Doppler se colocó en la porción proximal de la arteria, cerca de su origen en la aorta, registrando en vídeo los trazados Doppler pulsado. Mediante estos trazados se obtuvo la velocidad sistólica máxima (VSM), la velocidad telediastólica (VTD) y la velocidad media promedio en el tiempo (VMPT) a partir de la velocidad máxima de al menos 5 ciclos cardíacos consecutivos. De esta información se calculó el índice de pulsatilidad (IP): $IP = (VSM - VTD)/VMPT$. Se tomaron tres conjuntos de mediciones de cada arteria en cada exploración, y las mediciones finales correspondieron a la media de estas tres lecturas. La variabilidad interobservador de estas mediciones ha sido publicada con anterioridad⁶. La figura 1 muestra la imagen ecográfica de estas mediciones.

Actuación clínica en los casos

Los médicos asistenciales desconocieron el resultado de la velocimetría Doppler del flujo de los vasos espláncnicos, de forma que el manejo clínico de los casos, incluyendo la cronología y el volumen de la alimentación y el diagnóstico de ECN y de las comorbilidades, se realizó ignorando los resultados Doppler. El grado de la ECN correspondió a la clasificación de la British Association of Perinatal Medicine⁷. En resumen, el grado 1 correspondió a dos rasgos clínicos cualquiera de los siguientes: distensión abdominal; sangre en heces; hipotonía, letargia o apnea, y tapón de meconio. El grado 2 correspondió al grado 1 con los rasgos adicionales de dolor o defensa abdominal, tejido en heces, aspectos radiológicos de gas libre o venoso hepatoportal. El diagnóstico confirmado correspondió al caso en que las investigaciones radiológicas mostraron gas venoso hepato-

portal o gas intramural intestinal, o a la confirmación diagnóstica en la laparotomía.

El protocolo de alimentación de la unidad fue iniciar la alimentación enteral tras la retirada de todos los catéteres umbilicales y la consecución de una estabilidad cardiopulmonar sostenida. La alimentación enteral se retrasó 5-7 días en los neonatos pretérmino con ausencia o inversión del flujo telediastólico en los estudios Doppler prenatales. La hipotensión estuvo definida por una tensión arterial media inferior a 30 mm Hg y fue tratada inicialmente con volumen hídrico y luego con inotropos cuando fue necesario. La definición de ductus arterial persistente correspondió a los casos en que se administró un fármaco antiinflamatorio no esteroide para cerrar el vaso.

Estadísticas

La comparación univariada de las variables continuas se realizó mediante el *test* U de Mann-Whitney y la de los datos categóricos mediante el *test* exacto de Fisher. Se aceptó la significación estadística con un valor bilateral de $p < 0,05$. El análisis multivariado se realizó mediante la regresión logística⁸. Dado el gran número de posibles factores de confusión y el número, relativamente pequeño, de casos, la selección de las covariables en los modelos multivariados se realizó mediante la regresión gradual retrógrada. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa informático Stata (Stata Corporation, Texas, Estados Unidos), versión 8.2.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 64 neonatos. La tabla 1 muestra la demografía, las comorbilidades y el resultado. En el análisis univariado, los neonatos que desarrollaron ECN tuvieron menor peso al nacimiento y tuvieron más probabilidades de mostrar anomalías del Doppler prenatal de la arteria umbilical. Tardaron más en alcanzar el 60% de la toma y la alimentación completa, pero no hubo diferencias significativas en las demás comorbilidades. De los diez neonatos que desarrollaron ECN, 6 contaron con la confirmación radiológica o quirúrgica del diagnóstico; ocho fueron de grado 1 y dos de grado 2.

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la edad gestacional y el flujo sistólico máximo en la AMS ($r^2 = 0,03$, $p = 0,16$) o la velocidad media en la AMS ($r^2 = 0,03$, $p = 0,19$). Sin embargo, hubo asociaciones estadísticamente significativas en el mismo vaso entre los demás índices y las semanas de gestación al nacer: una correlación negativa con la velocidad telediastólica y una correlación positiva con el índice de pulsatilidad (figura 2).

En el análisis univariado, el riesgo de ECN disminuyó significativamente conforme aumentó la velocidad del flujo telediastólico (tabla 2). Tras el ajuste respecto a la edad gestacional, hubo una significativa asociación positiva entre el riesgo de ECN y el IP de la AMS y asociaciones negativas con la VTD y la velocidad media. Tras el ajuste respecto a otras características, se mantuvo la significativa asociación negativa con la VTD y positiva con el IP. No hubo asociación significativa entre cualquier índice de resistencia del tronco celíaco y el riesgo de ECN.

DISCUSIÓN

El hallazgo crucial del presente estudio fue que los neonatos que desarrollaron ECN tenían un patrón de gran resistencia del flujo en la AMS, pero no en la arte-

TABLA 1. Datos demográficos, obstétricos, neonatales y de comorbilidad de la cohorte

Características	ECN (n = 10)	Sin ECN (n = 54)	p ^a
Demográficas			
Sexo (varón)	2 (20)	30 (56)	0,08
Edad gestacional (mediana [RIC])	27 (25-29)	30 (27-33)	0,05
Peso al nacimiento (mediana [RIC])	838 (690-986)	1.126 (890-1.660)	0,01
Etnia			
Blanca	4 (40)	26 (48)	0,9
Asiática	4 (40)	20 (37)	
Otra	2 (20)	8 (15)	
Datos obstétricos			
Pequeño para la EG	2 (20)	8 (15)	0,6
Corticoides prenatales	10 (100)	38 (73)	0,1
Cesárea	9 (90)	31 (57)	0,08
Doppler prenatal AU			
Normal	0 (0)	7 (13)	0,08
Anormal	5 (50)	9 (17)	
No informado	5 (50)	38 (70)	
Características neonatales			
Leche materna extraída	10 (100)	38 (75)	0,2
Edad a la emisión de meconio (mediana [RIC])	2 (1-5)	2 (1-4)	0,7
Edad (días) al 60% de la toma (mediana [RIC])	7 (5-24)	3 (1-6)	0,005
Edad (días) a la alimentación completa (mediana [RIC])	15,5 (6-30)	6 (3-10)	0,007
Estado en el estudio			
Doppler (mediana [RIC])	5,2 (3,7-9,0)	10,6 (3,2-17,3)	0,3
Edad en el estudio			
Doppler (mediana [RIC])			
Ventilado	8 (80)	38 (69,1)	0,4
Comorbilidades			
Síndrome de <i>distrés</i> respiratorio	9 (90)	35 (65)	0,2
Ductus arterial persistente tratado	4 (40)	13 (24)	0,4
Ventilación mecánica	9 (90)	37 (69)	0,3
Hipotensión ^b	4 (40)	12 (22)	0,2
Catéter en la arteria umbilical	9 (90)	36 (67)	0,3
Hemorragia periventricular	2 (20)	15 (28)	> 0,9
Muerte	1 (10)	2 (4)	0,4

ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional. Los datos corresponden a n (%) a menos que se indique lo contrario. ^aComparación mediante el *test* U de Mann-Whitney o exacto de Fisher, según fuera oportuno; ^b13 de los 16 neonatos fueron tratados con inotropos (la primera línea fue dopamina).

ria cefálica, el primer día de vida. La asociación persistió tras el ajuste respecto a la edad gestacional. No pudo ser explicado por el sesgo en el diagnóstico de ECN, ya que se estableció desconociendo el resultado Doppler. Estos datos indican que las anomalías del desarrollo de la circulación esplácnica en la vida fetal, o la vasoconstricción de la circulación en la vida neonatal, desempeñan un papel en la etiología de la ECN. Esto concuerda con la hipótesis de la fisiopatología de la ECN que señala a la isquemia mucosa como episodio crucial desencadenante. Estudios anteriores han demostrado que la gran resistencia al flujo en la AMS se asocia con un retraso en el establecimiento de la alimentación⁴ y que los neonatos con factores de riesgo de ECN tendieron a presentar patrones de mayor resistencia al flujo⁵. Sin embargo, que sepamos, éste es el primer estudio que demuestra

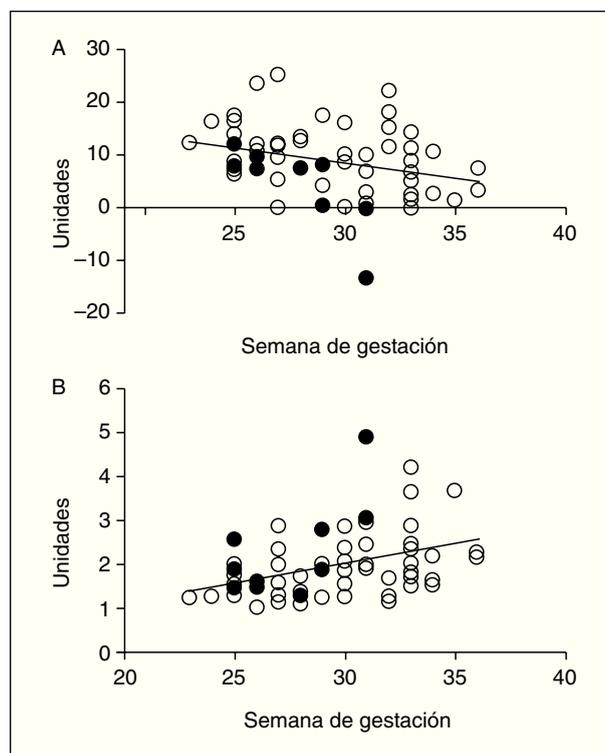


Fig. 2. Relación entre la semana de gestación al nacer y los índices Doppler en la arteria mesentérica superior el primer día de vida. A. Velocidad del flujo telediastólico ($r^2 = 0,08$; $p = 0,02$). B. Índice de pulsatilidad ($r^2 = 0,15$; $p = 0,001$). Los neonatos sin ECN están representados por círculos blancos y los casos de ECN por círculos negros.

una asociación directa entre la velocimetría Doppler del flujo de la AMS y el riesgo de ECN.

Una de las potencias del presente estudio fue su calidad de prospectivo, y que pudimos evaluar los índices Doppler antes de la aparición de la ECN. Los estudios previos que evaluaron los índices de resistencia en la AMS en los neonatos con ECN habían demostrado una disminución de la resistencia al flujo asociada con el desarrollo de la alteración⁹. Esto puede reflejar un componente infeccioso e inflamatorio de la ECN activa, ya que los neonatos con sepsis perinatal también desarrollan hiperemia esplácnica¹⁰. Esto sugiere que el patrón de resistencia esplácnica en los neonatos que desarrollan ECN pudiera ser bifásico, con una gran resistencia inicial que precede al desarrollo de la alteración. Esta fase puede seguirse de una baja resistencia, debida a los efectos de la inflamación y la sepsis, cuando se manifiesta la alteración. Este hecho subraya la importancia del diseño prospectivo del estudio y de fijar un momento temprano en la vida neonatal para realizar la medición.

La principal debilidad del presente estudio es su relativamente pequeño tamaño. Sin embargo, la población estudiada fue de alto riesgo, como evidencia la relativamente elevada incidencia de ECN (16%). Incluimos casos de sospecha de ECN y de ECN confirmada radiológica/histológicamente. La ausencia de diagnóstico confirmado en todos los casos es la relativa debilidad

TABLA 2. Asociación entre los índices Doppler en la arteria mesentérica superior y el riesgo de ECN

Índice Doppler	Odds ratio (IC 95%)	p
Velocidad sistólica máxima ^a		
No ajustada	0,97 (0,92 a 1,01)	0,2
Ajustada a la EG	0,97 (0,92 a 1,02)	0,2
Ajustada a la EG y el Doppler prenatal ^b	0,99 (0,94 a 1,05)	0,8
Velocidad telediastólica ^a		
No ajustada	0,89 (0,79 a 1,00)	0,04
Ajustada a la EG ^c	0,79 (0,65 a 0,94)	0,009
Velocidad media ^a		
No ajustada	0,92 (0,83 a 1,01)	0,08
Ajustada a la EG	0,90 (0,81 a 0,99)	0,04
Ajustada a la EG y el Doppler prenatal ^b	0,93 (0,84 a 1,03)	0,2
Índice de pulsatilidad ^d		
No ajustada	1,68 (0,77 a 3,67)	0,19
Ajustada a la EG	3,77 (1,22 a 11,61)	0,02
Ajustada a la EG y el Doppler prenatal ^b	5,67 (1,45 a 22,2)	0,01

ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; IC: intervalo de confianza. ^aOR para un aumento de 1 cm/s; ^blos parámetros incluidos en el modelo completo del que se seleccionaron los factores significativos mediante la regresión gradual fueron la anomalía del Doppler prenatal de la arteria umbilical, la raza, el modo de parto, el catéter arterial umbilical, la restricción de crecimiento, el ductus arterial persistente, la ictericia, el síndrome de *distrés* respiratorio, la ventilación mecánica y la hipotensión; ^cen el caso de la velocidad telediastólica, ninguno de los demás parámetros predijo significativamente el riesgo de ECN; ^dOR para un aumento de 1 unidad.

del presente estudio, pero el diagnóstico fue establecido de forma independiente a los resultados Doppler, impidiendo la posibilidad de sesgo.

Este estudio indica que la velocimetría Doppler del flujo de la AMS puede ser clínicamente útil para identificar a los neonatos en mayor riesgo de ECN. Sin embargo, será necesario realizar otros estudios que incluyan a un mayor número de neonatos para confirmar los presentes hallazgos antes de poder incorporar esta medición a la evaluación del riesgo. Estos estudios podrían abordar también si la velocimetría Doppler del flujo de la AMS ofrece información independiente de los resultados del Doppler prenatal en la arteria umbilical. Aunque los datos del Doppler prenatal pueden ser útiles para la evaluación posnatal del riesgo², sólo una minoría de neonatos dispondrá de ellos. En nuestro estudio, sólo la tercera parte de los neonatos dispuso de datos del Doppler prenatal. Una de las ventajas de evaluar la velocimetría Doppler del flujo de la AMS es que esta medición podría realizarse en todos los neonatos ingresados para cuidados intensivos neonatales. Las disminuciones del flujo sanguíneo aórtico fetal en el feto con restricción del crecimiento responden a la insuficiencia uteroplacentaria, provocando la hipoxia fetal y la redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro¹¹. Los cambios observados el primer día de vida representan, muy probablemente, la persistencia de estos patrones fetales de redistribución a la vida posnatal. Sin embargo, la observación de que el riesgo de ECN no se asocia con la resistencia en la arteria celíaca apunta a una asociación específica con la AMS. Así pues, es probable que la velocimetría Doppler del flujo en la AMS sea más informativa que las mediciones, menos específicas, de la redistribución arterial realizadas prenatalmente.

En el presente estudio también evaluamos la relación entre la edad gestacional al nacer y los índices de resis-

tencia en la AMS el primer día de vida. Encontramos una correlación positiva entre la edad gestacional y el IP de la AMS y una correlación negativa entre la edad gestacional y el flujo diastólico (figura 2). Por lo tanto, los neonatos pretérmino tendieron a mostrar unos índices Doppler del flujo que indican una menor resistencia. Su razón necesitará de otros estudios. Es posible que estos índices Doppler varían con la edad gestacional por la influencia de otros factores, como la volemia o la tensión arterial. Esta observación subraya la crucial importancia de ajustar la asociación entre la ECN y las mediciones Doppler del flujo al efecto de la gestación, ya que pueden tener factores negativos de confusión, es decir, un determinado aumento de los índices de resistencia en un neonato pretérmino es de mayor significación que la misma medición en un neonato más maduro, porque representa una mayor desviación del rango normal.

Clínicamente se podría utilizar un método para predecir los neonatos en riesgo de ECN para informar del manejo clínico, especialmente la alimentación. En los modelos animales se puede mantener el suministro local de oxígeno con isquemia en los neonatos en ayunas. Sin embargo, la alimentación de estos animales desemboca en la alteración del suministro de oxígeno¹², que se considera un factor clave desencadenante en la fisiopatología de la ECN¹³. Es posible que el estudio Doppler de la AMS en la vida neonatal temprana puede identificar a los neonatos susceptibles a desarrollar hipoxia intestinal cuando se alimentan por vía enteral.

CONCLUSIONES

Demostramos, en un estudio prospectivo de cohorte de neonatos de alto riesgo, que los patrones de velocimetría Doppler del flujo que indican mayor resistencia en la AMS se asocian con un aumento del riesgo de ECN. Este hallazgo indica que el flujo esplácnico sufre un compromiso inmediatamente después del nacimiento en muchos neonatos que desarrollarán ECN. Esta asociación podría constituir la base de la puntuación del riesgo biofísico de ECN en los neonatos prematuros extremos, lo que a su vez podría ayudar a tomar decisiones informadas de tratamiento clínico como los regímenes de alimentación en estos neonatos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:63-72.
- Hackett GA, Campbell S, Gamsu H, Cohen-Overbeek T, Pearce JM. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity. *BMJ.* 1987;294:13-6.
- Dorling J, Kempey S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F359-63.
- Robel-Tillig E, Knupfer M, Pulzer F, Vogtmann C. Blood flow parameters of the superior mesenteric artery as an early predictor of intestinal dysmotility in preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2004;34:958-62.
- Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15:13-9.

Murdoch EM et al. Velocimetría del flujo Doppler en la arteria mesentérica superior durante el primer día de vida en neonatos pretérmino y riesgo de enterocolitis necrosante neonatal

6. Weir FJ, Fong K, Ryan ML, Myhr T, Ohlsson A. Superior mesenteric artery and renal artery blood flow velocity measurements in neonates: Technique and interobserver reliability. *Pediatr Radiol.* 1995;25:145-8.
7. Palmer SR, Biffin A, Gamsu HR. Outcome of neonatal necrotising enterocolitis: results of the BAPM/CDSC surveillance study, 1981-84. *Arch Dis Child.* 1989;64:388-389.
8. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* Nueva York, NY: John Wiley & Sons; 2000.
9. Kempley ST, Gamsu HR. Superior mesenteric artery blood flow velocity in necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child.* 1992;67:793-6.
10. Kempley ST, Murdoch E. Splanchnic haemodynamic disturbances in perinatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F139-42.
11. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med.* 1991;19:21-6.
12. Crissinger KD, Tso P. The role of lipids in ischemia/reperfusion-induced changes in mucosal permeability in developing piglets. *Gastroenterology.* 1992;102:1693-9.
13. Szabo JS, Mayfield SR, Oh W, Stonestreet BS. Postprandial gastrointestinal blood flow and oxygen consumption: Effects of hypoxemia in neonatal piglets. *Pediatr Res.* 1987;21:93-8.