



**BUAP**

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA.

---

FACULTAD DE MEDICINA.  
HOSPITAL GENERAL DE CHOLULA.

**“DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO  
VERSUS PRETÉRMINO CON ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN UNA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN UN SEGUNDO NIVEL.”**

TESIS DE POSGRADO  
Presentada para obtener el título de  
**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:  
**PAOLA SERNA SALAS**

DIRECTOR DE TESIS  
**DR. MANUEL GIL VARGAS**

ASESOR EXPERTO Y METODOLÓGICO  
**DR. MANUEL GIL VARGAS**



Secretaría  
de Salud  
Gobierno de Puebla

H. Puebla de Zaragoza  
Diciembre 2022

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mis familia:**

Mi agradecimiento va para mi familia, quienes siempre estuvieron apoyándome durante mi formación como médico, a ellos que me impulsaron a seguirme preparando y seguir mi meta de ser pediatra. Gracias en especial a mis padres por enseñarme que, con esfuerzo, dedicación y perseverancia todo en la vida es posible. Todos mis logros se los debo a ustedes.

## INDICE

ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE TABLAS.....	2
RESUMEN.....	3
I. ANTECEDENTES .....	4
1.1 ANTECEDENTES GENERALES .....	4
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	15
II. JUSTIFICACIÓN .....	21
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	21
IV. HIPOTESIS .....	21
V. OBJETIVOS .....	21
A.    GENERAL:.....	21
B.    ESPECÍFICO.....	21
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
A.-DISEÑO DEL PROYECTO.....	22
1. TIPO DE ESTUDIO.....	22
2. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.....	22
3. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL .....	23
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	23
B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	23
C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	23
4. ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	23
5.DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDAD DE MEDICIÓN (Tabla 2).....	24
6. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	27
6.1 Fuente de información .....	27
6.2 Ubicación espacio temporal del estudio.....	27
6.3 Técnicas y procedimientos.....	27
6.4 Método de recolección de datos.....	27
6.5 Propuesta de análisis estadístico.....	27
7. BIOÉTICA.....	27
VII. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	28
A.    PROGRAMA DEL TRABAJO .....	28

1. Cronograma de actividades.....	28
VIII. RESULTADOS.....	29
X. DISCUSIÓN .....	33
XI. CONCLUSIONES .....	34
A. PROPUESTA.....	35
B. RECOMENDACIONES .....	35
C. APLICACIONES .....	35
XII. BIBLIOGRAFÍA .....	36

## **ABREVIATURAS**

ECN: Enterocolitis necrosante

RNPT: Recién nacido pretérmino

RNT: Recién nacido de término

SDG: semanas de gestación.

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

NPT: Nutrición parenteral

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estadios de ECN de Bell Modificados por Walsh-Kliegman.....	11
Tabla 2. Definición de variables y unidad de medición .....	24
Tabla 3. Cronograma de actividades .....	28
Tabla 4. Variables .....	32

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enterocolitis necrosante (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida en neonatos, así como la emergencia quirúrgica más común. Afecta principalmente a recién nacidos prematuros con peso menor de 2,500 gramos, mientras que aproximadamente un 10% de casos se presentan en recién nacidos de término. Se conoce poco sobre la evolución de dicha patología en los recién nacidos de término y existen pocos estudios dedicados a la comparación de la evolución entre ambos grupos.

**OBJETIVO:** Determinar las diferencias en la evolución de enterocolitis necrosante en recién nacidos de término versus pretérmino en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, analítico, transversal, observacional, realizado mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados a la UCIN con diagnóstico de enterocolitis necrosante, en un periodo de 5 años. Comparamos la evolución de la patología en los RNPT vs RNT. Los expedientes fueron seleccionados por muestreo no probabilístico en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” durante el periodo del 2017 al 2022.

**RESULTADOS:** Participaron 32 pacientes, 75% fueron pretérmino y 25% de término. Los recién nacidos pretérmino requirieron más días de ventilación mecánica (7 vs 2), al igual que días de estancia intrahospitalaria (34 vs 17) y se encontraron con un peso menor a 2500 gr (media 1655 gr vs 3160 gr) comparado con los RNT.  $P < 0.05$ . Los RNPT tuvieron mayor tendencia a presentar sepsis neonatal (79% vs 62%), encontrarse en un estadio III de Bell (42% vs 12%), requerir intervención quirúrgica (38% vs 13%), requerir apoyo vasopresor (50% vs 25%) y apoyo ventilatorio (58%-25%). El uso de NPT fue mayor en los RNPT (79% vs 50%) respectivamente. En cuanto a la presencia de cardiopatías congénitas únicamente 9.3% cursaron con una (PCA), siendo del grupo de los RNPT, requiriendo en su totalidad corrección quirúrgica.

**CONCLUSIONES:** Los recién nacidos de término con enterocolitis necrosante cursan con una evolución distinta de la enfermedad comparado con los recién nacidos pretérmino. Concluyendo que pudiese ser una patología distinta que la ECN en los RNPT.

**PALABRAS CLAVE:** Enterocolitis necrosante, recién nacido pretérmino, recién nacido de término.

## I. ANTECEDENTES

### 1.1 ANTECEDENTES GENERALES

La enterocolitis necrosante (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida en el neonato así como la emergencia quirúrgica más común.(1) Afecta principalmente a recién nacidos prematuros con peso menor de 2,500 gramos. Aproximadamente un 10% de casos se presentan en recién nacidos de término, sin observarse diferencias en cuanto a sexo y raza. La incidencia varía de 0.5 a 5 por cada 1000 recién nacidos vivos, con una incidencia singular en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, aumentando de una manera inversamente proporcional al a edad gestacional y al peso de nacimiento.

Se estima una tasa de entre 6 a 7% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento (<1500 gramos), aumentando hasta el 14% en menores de 1000 gramos.(1) A pesar de los avances médicos en el manejo de estos pacientes, la mortalidad asociada se mantiene constante y se estima entre un 20 y un 40%, llegando a un 50% en aquellos que requieren intervención quirúrgica.

La patogénesis es multifactorial donde los factores desencadenantes pueden participar de forma aislada o en conjunto, sin ser necesaria su presencia simultánea. Existen 3 factores determinantes: prematuridad, colonización bacteriana y alimentación enteral precoz. Más de 90% de los neonatos con ECN reciben alimentación enteral considerándose factores de riesgo el momento de inicio de la vía oral, tipo de alimento, volumen y la velocidad con que ésta se administra. Se plantea que la alteración del flujo sanguíneo intestinal (isquemia y reperfusión) contribuye a generar los mecanismos fisiopatológicos de la enterocolitis necrotizante en el neonato.

En los recién nacidos pretérmino se incluye como factores de riesgo la persistencia del conducto arterioso, presencia de catéteres arteriales umbilicales, exposición fetal a drogas (cocaína), preeclampsia, apneas, hemorragia materna, ruptura prematura de membranas y edad materna(2). En los recién nacidos de término, la alteración del flujo sanguíneo intestinal se relaciona con asfixia perinatal, cardiopatía congénita y restricción del crecimiento intrauterino(2). Como factor infeccioso se ha documentado la colonización bacteriana intestinal con gran diferencia en los pacientes prematuros hospitalizados en la UCIN respecto de los recién nacidos a término, pudiendo ser partícipes en la presentación de la patología.

Los factores que influyen en los procesos inflamatorios, como la interleucina 6 y 1, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y el activador de las plaquetas, juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Recientemente se demostró que la hipoclorhidria secundaria a empleo de bloqueadores del receptor de la histamina 2 es factor de riesgo, motivo por el cual se prohibido el uso de dicho medicamento.(3)

La enterocolitis necrotizante se ha encontrado fuertemente asociada a la prematuridad y bajo peso al nacer, sin embargo, desde 1973 se reconoce la existencia de dicha patología en los recién nacidos de término.(4) Constituye la urgencia gastrointestinal más frecuente en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

(UCIN). Su presentación es muy variable, desde distensión abdominal o intolerancia alimentaria hasta un cuadro súbito y fulminante con peritonitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y muerte. Abarca un espectro amplio de afectación desde la recuperación sin secuelas hasta un cuadro grave que provoca la muerte del recién nacido.

La enterocolitis necrosante es un problema mundial emergente en los últimos 25 años. A nivel mundial se reporta una incidencia de uno por 1,000 nacidos vivos. Afectando predominantemente al prematuro con muy bajo peso y solamente el 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o casi a término. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de ECN tienen menos de 32 semanas de gestación; siendo 11-15% de los que pesan menos de 1,000 g y en el 4-5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 g. Epidemiológicamente esta entidad representa un 7.7 por cada 100 ingresos en unidades de cuidado neonatal.(1)

La edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas, con un peso al nacimiento de 1,400 g. La incidencia reportada en neonatos de término varía de 1 entre cada 20000 nacimientos y un 10% de todos los casos de enterocolitis necrosante.(5) El índice de mortalidad para los recién nacidos pretermino de peso extremadamente bajo al nacer es del 30-50%, mientras que en los de muy bajo peso al nacer es del 10-30% con un cambio inexistente en los últimos 20 años.

En un estudio de revisión reciente sobre incidencia en los países de primer mundo se encontraron variaciones en la incidencia de enterocolitis necrosante, basándose en la edad gestacional, peso y país. Japón fue el país con la menor incidencia reportando un 2%, mientras que Australia, Canadá e Italia con un 7-9% se encontraron con la incidencia más elevada. (6)

La incidencia en México es difícil de establecer, ya que los registros de información en los hospitales de nuestro país no son claros. Gran número de los recién nacido no son diagnosticados de manera temprana o debutan en estadios tardíos, pasando a la patología como desapercibida.

En las últimas décadas diversos estudios estiman una incidencia que se ha mantenido estable debido a un descenso en la presentación de la patología en niños a término o prematuros tardíos, pacientes afectados en la era presurfactante. Pero ha aumentado en prematuros extremos que antes no sobrevivían. Así, el aumento de la incidencia de prematuros extremos en las últimas décadas se relaciona con diversos factores, entre los que destacan el ascenso de la edad materna, una mayor tasa de embarazos y una mejora de los cuidados pre y perinatales, lo que conlleva un aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, que en la actualidad constituyen la población con mayor riesgo de desarrollar esta entidad.

Varios investigadores reportan que existe variación en la incidencia de la ECN entre diferentes países y en un mismo país debido a las características de la población, al igual que en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de probióticos.

El término “enterocolitis necrosante” fue descrito por primera vez en la literatura europea en los años cincuenta, cuando Schmid y Quaiser describen un cuadro clínico que produce la muerte del niño a causa de lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal. (7) En 1939, se comienza a reconocer en USA. En 1943, se realiza la primera cirugía exitosa. Sin embargo, hasta 1965 cuando Barlow presenta una serie de 64 pacientes con enterocolitis es que se reconoce como una entidad clínica definida.(8) Dentro de la historia de esta enfermedad, es difícil encontrar su descripción antes de los años 50, puesto que la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros era poco común.

En los años 70, Ein y Marshall propusieron un procedimiento de drenaje peritoneal con anestesia local con el propósito de estabilizar a estos pacientes y realizarles procedimiento quirúrgico o simplemente continuar con el seguimiento clínico según evolución. (9) Santulli en 1975 planteó la hipótesis de que en el desarrollo de la enfermedad intervenían 3 componentes básicos: lesión a la mucosa intestinal, presencia de bacterias y la existencia de sustrato metabólico por el uso de fórmulas lácteas.

En 1976 Richard A. Polin, M.D. y colaboradores del departamento de pediatría del hospital presbiteriano de Columbia, realizaron un estudio retrospectivo comparativo entre recién nacidos pretérmino y de término demostrando que las características clínicas eran distintas, siendo que en estos no había datos de asfixia perinatal, pero sí de cardiopatía congénita, con presentación tardía. Siendo distinto en el grupo de recién nacidos pretérmino donde un 44% presentaron asfixia perinatal y una presentación de la patología con una media de 7.5 días. (10)

En 1978 Dr. Martin Bell propuso la clasificación de enterocolitis necrosante basándola en 3 estadios de acuerdo a las manifestaciones gastrointestinales, sistémicas y radiográficas.(11)

En 1986 Kliegman y Walsh modificaron esta clasificación, siendo actualmente esta última la más empleada para establecer la conducta terapéutica y pronóstica.(7)

En enero del 2019 Mashriq Alganabi et al, realizaron un estudio sobre los avances de la enterocolitis necrosante, donde mencionan potencial terapéutica prometedora, utilizando terapia con células madre y exomas derivados de la leche materna. Donde lograron observar que dichas terapias potencialmente podrían reducir la severidad e incidencia de la patología. (6)

Ongun H, Demirezen S, Demir M en el 2020, realizaron un análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un periodo de cuatro años, donde investigaron la frecuencia de la ECN en prematuros evaluando factores de riesgo asociados, su aparición y progresión a perforación. Encontrando que la concepción por reproducción asistida, la cesárea y los corticoesteroides posnatales se asociaron con ECN. De igual manera mencionan que la primera alimentación enteral se asocia con ECN, pero no con perforación intestinal. El puntaje de Apgar bajo al minuto 5 fue factor de perforación intestinal. Además de que se encontró que la ECN aumento el riesgo de mortalidad 2,192 veces y el riesgo de perforación intestinal aumento 11,527 veces.(12)

En lo que respecta a la fisiopatología y factores de riesgo en los recién nacidos de término y pretérmino la literatura menciona que en el neonato pretérmino, se encuentra reportados como factores de riesgo de enterocolitis necrosante a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), la inmadurez intestinal, la disbiosis, conducto arterioso persistente, sepsis, alimentación con fórmula artificial y la isquemia. Mientras que en los neonatos de término se reportan la hipoxia-isquemia, asfixia, policitemia enfermedad cardíaca congénita, hipotensión, síndrome de aspiración de meconio, gastrosquisis y sepsis temprana. El factor predisponente común patognomónico es la mala perfusión mesentérica, sin embargo, en múltiples estudios se ha demostrado que la alimentación con fórmula artificial de manera temprana es otro de los factores comunes predisponentes de gran importancia.(13)

**Factores genéticos.** Los factores genéticos contribuyen en la patogenia. Algunas mutaciones aumentan el riesgo, en particular, la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, que es esencial para preservar la función de la barrera intestinal. Otras alteraciones reportadas son el polimorfismo de los receptores toll-like y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (FNkB1) y FNkBIA, implicados en los mecanismos de regulación y su acción sobre vías inflamatorias y reguladoras de muerte celular.(1)(14)

**Retraso del crecimiento intrauterino.** Los prematuros con RCIU son considerados de riesgo para desarrollar ECN, especialmente cuando tienen un Doppler antenatal (de aorta o arteria umbilical) con flujo mesentérico al final de la diástole ausente o reverso. Sin embargo, estudios recientes se han reportan resultados inconsistentes. Un metaanálisis que compara la incidencia de ECN en neonatos pretérmino con RCIU con los que no tuvieron, reporta que la incidencia fue al menos 2.5 veces mayor en prematuros con RCIU.(1)(15)

**Inmadurez intestinal.** El más consistente e importante factor de riesgo. El tracto gastrointestinal del prematuro tiene mayor susceptibilidad al desarrollo de ECN debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucosa. Además de que carece de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas adecuada, existe un incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal.

En el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) están alteradas. La permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa intestinal es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia bacteriana e incrementar su permeabilidad; predisponiendo al daño intestinal y desarrollo de ECN. La estrecha unión entre las células epiteliales del tracto gastrointestinal sirve como barrera protectora, por lo que cualquier alteración de esta barrera aumenta la permeabilidad intestinal a la alimentación enteral y microbiota.

Muchas de las limitaciones de la estructura y función de la barrera intestinal relacionadas con la prematuridad contribuyen al desarrollo de ECN. Se han identificado varios receptores toll-like (TLR2, TLR4, TLR9) en la superficie del epitelio intestinal, siendo importantes componentes del sistema inmune innato del intestino. Su principal función es mantener la integridad de la barrera intestinal, reparar el tejido dañado e identificar patógenos en la luz del intestino. La activación de la señal del receptor TLR4 humano juega un papel crucial en el desarrollo de la ECN; los efectos de la respuesta mediada por este receptor incluyen la falla de la barrera intestinal, translocación bacteriana, inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de mediadores proinflamatorios como las interleucinas (IL) 1, 6, 8, 18, factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, tromboxanos, radicales libres de oxígeno y el factor de necrosis tumoral.(1)(14)

**Alimentación enteral.** La alimentación enteral es el segundo factor de riesgo más importante ya que más del 90% de los casos reportados se presentan después de haberla iniciado. Los mecanismos propuestos por los cuales la vía enteral incrementa el riesgo de esta patología incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa y 5) activación de la respuesta inflamatoria.

El ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana. Llevando como práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 mL/kg/día a intervalos de dos a seis horas. La relación exacta entre la alimentación enteral y la ECN es poco clara, pero se le relaciona con el tipo de leche, el volumen y la rapidez de incremento de ésta. La alimentación con fórmula aumenta el riesgo de ECN, mientras que la leche materna lo disminuye.

El tiempo óptimo de inicio y progresión de la alimentación enteral carece de fuerte evidencia científica, lo que resulta en la gran variedad de protocolos de alimentación que existen en diferentes unidades neonatales.(1) Sisk y colaboradores afirman que el inicio temprano de la alimentación enteral (1-4 días) disminuye el riesgo de ECN, lo que se corrobora en múltiples trabajos recientes. Mientras que Morgan y su grupo, en un metaanálisis de Cochrane de cinco estudios aleatorizados controlados (600 prematuros con peso < 1,500 g) reportan que no existe evidencia de que el inicio temprano (< 4 días) o el retraso en el progreso de la alimentación enteral (> 5-7 días) aumenten el riesgo de ECN (RR 0.89, 95% IC, 0.58-1.37), pero al aumentar la duración de la nutrición parenteral total (NPT) incrementa el riesgo de complicaciones metabólicas y sepsis neonatal.

En un metaanálisis reciente de cuatro estudios aleatorizados controlados (496 neonatos < 32 semanas, peso < 1,500 g) que comparan el incremento lento de la alimentación enteral (10-20 mL/kg/día) versus rápido (25-35 mL/kg/día) no se encontró diferencia significativa. En un estudio longitudinal reentrospectivo-observacional y descriptivo del año 2021 realizado por un hospital privado de México, comparan el inicio

temprano de la vía oral y los incrementos de volúmenes en prematuros. Se encontró que no existió asociación en ninguno de los grupos entre ECN y aumentos rápidos con el desarrollo de ECN.

En un estudio realizado en el departamento de neonatología de una universidad de Chile realizaron un análisis prospectivo en pacientes de muy bajo peso para determinar si el inicio de la alimentación enteral está asociada a la aparición de ECN demostrando que no existía una asociación, sin embargo al retrasar la alimentación enteral se asoció con menor presencia de NEC.(16) En resumen, la alimentación temprana y el avance rápido de la alimentación no se asocian con incremento del riesgo de ECN y resultan en disminución del tiempo en lograr una alimentación enteral completa y menor estancia hospitalaria.

**Microbiota intestinal.** Otro factor de riesgo de primordial importancia es la microbiota intestinal. El hecho de que la ECN típicamente se desarrolle después de una extensa colonización del tracto gastrointestinal y que la terapia probiótica pueda prevenir el desarrollo de esta enfermedad soporta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. En 1975 Santulli et al. Propuso la hipótesis de que la desregulación de la microbiota en el tracto gastrointestinal se encuentra asociada a la patogénesis de la enfermedad. Este desbalance se manifiesta por la falta de colonización de ciertas bacterias normales en el intestino o por la colonización anormal. Se ha demostrado que la colonización de la sonda de alimentación contribuye al desarrollo de ECN; las bacterias comúnmente aisladas son E. coli, Klebsiella, Enterobacter, S. epidermidis, Pseudomonas, Serratia y Clostridium sp. Cabe señalar que la mayoría de los casos de ECN están asociados con más de un microorganismo patógeno.

Por otra parte, se reporta que la sepsis nosocomial es un factor de riesgo para ECN, ya que en el 30% de los casos los hemocultivos son positivos a bacterias Gram negativas o Gram positivas. Varios investigadores afirman que el uso prolongado de antibióticos empíricos y los inhibidores de la acidez gástrica (ranitidina, omeprazol) alteran la microbiota y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas predisponiendo al paciente a ECN. En un estudio reciente realizado en una universidad de China, realizaron una investigación sobre la relación entre la microbiota intestinal y la ECN, donde encontraron que un microorganismo por sí solo no puede ser causante de dicha patología sin embargo la combinación de varios patógenos tiene una importancia importante en la ocurrencia de NEC. De igual manera se demostró que los recién nacidos con NEC tienen abundantes bacterias que se encuentran presentes en el agua.(17)

**Isquemia.** La isquemia intestinal debida a hipoxia-isquemia se reporta como uno de los factores de riesgo más importantes de ECN en los casos de aparición temprana en neonatos de término y pretermino tardíos. El desarrollo de ECN en el neonato se ha asociado con factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica, como sucede en las cardiopatías congénitas (PCA) pacientes hemodinámicamente inestables, administración de indometacina o ibuprofeno y exsanguineotransfusión. A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1.

Cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular. En un reciente estudio se reporta que durante el tratamiento de la PCA con indometacina e ibuprofeno, la alimentación enteral mínima no aumenta el riesgo de ECN y disminuye el tiempo en que se logra la alimentación enteral completa. En una revisión Cochrane que compara el ibuprofeno con la indometacina en el tratamiento de la PCA, se concluye que el ibuprofeno se asoció con ECN con menor frecuencia que la indometacina. Aunque la administración de ibuprofeno no disminuye el flujo sanguíneo mesentérico, produce alteraciones en la permeabilidad gastrointestinal y puede ocasionar perforación intestinal. (1)(4)(18)

**Transfusión de paquete globular.** La transfusión de paquete globular (PG) aumenta el riesgo de ECN cuando se administra a neonatos pretérmino que reciben alimentación enteral. En su metaanálisis de 11 estudios retrospectivos, Mohamed y Shah reportan la asociación de la transfusión de PG con ECN. Uno de los estudios incluidos afirma que el 56% de los casos de ECN ocurrieron 48 horas después de la transfusión de PG (36-72 horas), y al suspender la alimentación enteral durante la transfusión, la incidencia de ECN disminuyó de 5.3 a 1.3%.(19)

**Enfermedad infecciosa.** Otra evidencia clara es la presencia de neumatosis intestinal relacionada con la producción de gas hidrogeno, que solo es posible por la fermentación de carbohidratos, lo que exige la presencia de bacterias para evolución de la enfermedad. Llegando a comprometer la integridad de la mucosa intestinal ocasionando translocación bacteriana con activación subsecuente de macrófagos locales y diversos mediadores inflamatorios llevando a un proceso de necrosis intestinal. Aproximadamente en un 20-30% de los casos de ECN se asocia a bacteriemia y se han aislado gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre y peritoneo de neonatos con ECN, como Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas o Clostridium difficile.

**Óxido nítrico.** La patogénesis de NEC es iniciada por un insulto postnatal en el intestino inmaduro y en la presencia de los factores de riesgo previamente mencionados. Estos factores llevan a un daño epitelial inicial, el cual ocasiona una respuesta inflamatoria intestinal liberando mediadores de la inflamación. Ford et al. Fue el primero en demostrar el rol del óxido nítrico en el desarrollo de la enterocolitis necrotizante. Una vez que la barrera intestinal falla, la lámina propia se expone a niveles elevados de endotoxinas y otros productos bacterianos ocasionados por la translocación bacteriana. El resultado es la activación del sistema inmune neonatal, desencadenando la cascada de la inflamación llevando a una respuesta proinflamatoria severa caracterizada por la liberación de óxido nítrico, citosinas y prostanoïdes. El óxido nítrico interacciona con superóxidos llevando a la producción de peroxinitrito un potente oxidante. Esto subsecuentemente lleva a apoptosis o necrosis del enterocito al igual que alteración de la proliferación del enterocito y reparación epitelial a través de la migración enterocítica. El desbalance entre el daño y reparación tisular cataliza la cascada de la inflamación involucrada en NEC. El ciclo vicioso del daño tisular con riesgo de translocación bacteriana llevara a sepsis, inflamación severa, necrosis intestinal, perforación y muerte.(20)

En el año de 1978, Bell y colaboradores clasificaron la enterocolitis necrotizante en tres estadios basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente, Walsh y Kliegman realizaron la modificación de estos criterios y subdividieron cada estadio en A o B de acuerdo con los signos clínicos, radiológicos y las estrategias terapéuticas.

Tabla 1. Estadios de ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman					
Estadio	I	II A	II B	III A	III B
Signos sistémicos	Sospecha IA. Inestabilidad térmica Apnea Bradicardia IB. Los mismos	ECN leve Los mismos que el estadio I	Moderada Acidosis leve Trombocitopenia	Severa Apnea VM Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Severa Deterioro rápido y shock
Signos abdominales	Aumento del RG Distensión abdominal leve Sangre oculta en heces IB. Sangre fresca	Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales Sangre abundante en heces	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de ruidos intestinales Edema de pared equimosis, induración
Signos Radiológicos	Normal o íleo leve Igual a IA y IB	Íleo, dilatación de las asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafragmático Neumoperitoneo

Fuente. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201.

En cuanto a la presentación clínica de la enterocolitis necrosante puede variar desde signos no específicos que progresan insidiosamente por varios días, a un inicio fulminante en pocas horas, con peritonitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, falla orgánica múltiple y muerte.

En cuanto al inicio de la enfermedad existe una relación inversa con la edad gestacional, a menor edad gestacional más tardío el comienzo de la patología. Por lo tanto, en los pacientes a término las manifestaciones ocurren en los primeros días de vida y en los prematuros se reporta una media de 2 a 4 semanas.

Se ha reportado en múltiples estudios que la mayoría de los casos de ECN (> 95%) se desarrollan después de que inicia la alimentación enteral, habitualmente en la segunda semana de vida (8-10 días), cuando reciben un aporte enteral de 100-120 mL/kg/día, aunque en neonatos pretérmino < 28 semanas, el cuadro clínico inicial ocurre más tarde, con edad media de 21 días.

En los estadios iniciales, los neonatos con ECN pueden presentar inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia y signos gastrointestinales como aumento de residuos gástricos, distensión abdominal, vómito biliar y sangre visible u oculta en heces. La progresión a ECN ocasiona distensión abdominal importante con asas intestinales visibles o palpables, aumento de sensibilidad a la palpación, edema o eritema de la pared, equimosis y ascitis. Una pequeña proporción presenta masa abdominal palpable y/o persistencia de datos de obstrucción intestinal. Se observan datos de deterioro clínico, que incluyen inestabilidad térmica, hipovolemia, taquicardia y dificultad respiratoria moderada; en los casos más severos encontramos datos de respuesta inflamatoria sistémica con hipotensión que requiere de manejo inotrópico, falla respiratoria que requiere incremento del manejo ventilatorio, coagulopatía y falla renal.

En cuanto al diagnóstico al presentarse una sospecha clínica de ECN se deben realizar estudios de laboratorio principalmente un hemograma. No hay ningún dato específico en lo que respecta al recuento leucocitario presentando leucopenia y a menudo acompañada de bandemia, si bien la leucopenia se asocia a peor pronóstico. Sin embargo, también puede presentarse con leucocitosis. Otras alteraciones laboratoriales reportadas son la disminución de los monocitos y la aparición temprana y persistencia de eosinofilia como predictores de mal pronóstico. Con frecuencia existe trombocitopenia que conlleva riesgo de sangrado. En estos casos se debe realizar un estudio completo de coagulación. La trombocitopenia se asocia a necrosis intestinal y empeoramiento clínico.

Por el contrario, la recuperación de la cifra de plaquetas es un signo de mejoría clínica. Otros signos de necrosis intestinal, también asociados a sepsis, son la acidosis metabólica y la hiponatremia. En las heces se puede investigar sangre oculta el cual nos estaría hablando de inflamación y si bien se trata de un hallazgo confirmatorio, es inespecífico. También es recomendable investigar cuerpos reductores, cuya aparición nos informa de una malabsorción de carbohidratos, frecuentemente asociada a la ECN. Yang et

al. Investigo el valor diagnóstico de la pre-albumina en neonatos con ECN severo demostrando que este biomarcador podría tener un valor importante para el diagnóstico de ENC severo (>IIB) con alta especificidad y sensibilidad. (21)

Aproximadamente un 30% de los casos de ECN se asocia a bacteriemia, por lo cual se recomienda tomar hemocultivos previo inicio de antibióticos. Otros hallazgos bioquímicos inespecíficos son la elevación sérica de la PCR y alfa-1-glicoproteína o de la alfa-1-antitripsina en heces. La PCR seriada puede ser útil en el seguimiento y el diagnóstico diferencial de la enfermedad. Se han reportado marcadores específicos intestinales como los ácidos grasos ligados a proteína (I-FABPP), CLAUDIN 3 (En orina) y calprotectina (en heces). Se reportan niveles elevados de creatinina IFAB en pacientes con ECN en estadios II-III de Bell, correlacionándose con la severidad de la enfermedad. (21)

Para confirmar el diagnóstico es esencial realizar una radiografía de abdomen, también útil en el seguimiento del cuadro. Se debe de realizar en dos posiciones, AP y lateral izquierda, seriada para lograr visualizar los hallazgos característicos y clasificar el estadio. En etapas iniciales de sospecha, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos, incluyendo dilatación de asas, distensión y en ocasiones edema de pared, constituyendo éstos los hallazgos más habituales.(21)

La neumatosis intestinal aparece hasta 95% de los casos, como signo radiológico patognomónico. Se manifiesta por burbujas de gas intramural o en forma lineal y representa el acúmulo de gas producto del metabolismo bacteriano. Con más frecuencia se observa en el cuadrante inferior derecho, pero puede ser difusa afectando a los cuatro cuadrantes (neumatosis severa), como un signo de extensión del proceso y mal pronóstico. Cuando este gas se extiende a través de venas y linfáticos al territorio de la vena porta, aparece un nuevo signo radiológico, descrito hasta en un 30% de los casos, relacionado con un aumento de la mortalidad y extensión de la enfermedad. El 55% de los pacientes con necrosis panintestinal presentan aire en porta; más frecuente en RN menores de 1.500 g y relacionado con el uso de fórmulas lácteas especiales, la administración de vitamina E y el uso de aminofilina o de catéteres en la arteria umbilical.

Los signos de neumoperitoneo aparecen en estadios avanzados en los cuales se produce una perforación intestinal libre, hablándonos de un alto grado de mortalidad. También la presencia de un asa centinela en la radiografía, en ausencia de aire libre intraperitoneal pueden indicar necrosis intestinal y/o perforación. Hasta en un 12% 10 de los casos se han descrito perforaciones ocultas ya sea por mala técnica radiológica, perforación retroperitoneal, oclusión precoz de la perforación o escasez de gas intraluminal. El aire libre se detecta en zonas no declives y a menudo define el ligamento falciforme hepático y las asas intestinales.

El ultrasonido abdominal se solicita como estudio adicional en la evaluación radiográfica, En estadios temprano se ha observado puntos ecogénicos y ecogenicidad densa granular. Hallazgos de colección focal de líquido libre ecogenico, incremento de la densidad ecogénica de la pared intestinal y aumento del espesor de la pared intestinal, predicen resultados desfavorables. El ultrasonido Doppler puede proveer

con alta sensibilidad y especificidad el diagnóstico y contribuir con el pronóstico sin necesidad de someter al paciente a radiación.(22)

Por otra parte, si hablamos del tratamiento este dependerá de la severidad de la enfermedad. En los primeros dos estadios se recomienda mantener al recién nacido en ayuno e inicio de la nutrición parenteral. Descompresión del abdomen con colocación de una sonda orogástrica y antibióticos parenterales de amplio espectro. Los antibióticos que deben ser utilizados son aquellos con cobertura a especies entéricas, aerobias y anaerobias. Se pueden realizar combinaciones de ampicilina o vancomicina para cubrir gérmenes gram positivos con aminoglicosidos como gentamicina o cefotaxima para cubrir gram negativos y metronidazol en caso de perforación intestinal para cubrir anaerobios. Al obtener cultivos se modificarán los antibióticos respecto al antibiograma.(18)

En el estadio de sospecha se sugiere una breve interrupción de la vía oral con un promedio de 3 días, monitoreo radiológico abdominal y laboratoriales (bh, plaquetas, PCR) cada 48 horas, Toma de hemocultivos e inicio de curso breve de antibióticos. Sin embargo, al confirmarse el diagnóstico en un estadio II se debe dejar en ayuno de entre 5 a 7 días, realizar monitorización radiográfica abdominal cada 12 a 24 horas e índice de sepsis cada 24 horas. Es importante destacar que en este estadio se debe iniciar doble esquema antibiótico IV por lo menos de 7 a 10 días. Finalmente se reporta que por lo menos el 50% de los recién nacidos pretermino terminaran requiriendo procedimiento quirúrgico a esto se recomienda ayuno de 7 a 10 días, descompresión intestinal con sonda orogástrica y uso de triple esquema de antibióticos IV por 10 a 14 días, así como soporte ventilatorio y vasopresor.

De este modo el manejo quirúrgico se llevará acabo al presentarse la perforación intestinal ya sea únicamente sospecha o sea confirmada. En un estudio multicéntrico se compara el uso de drenaje peritoneal versus laparotomía exploradora, fallando en demostrar ventajas de un procedimiento a otro, pero logrando concluir que el riesgo de mortalidad es más elevado con el drenaje peritoneal. En un estudio internacional de Zani y colaboradores reportan que la mayoría de los cirujanos pediatras realizan laparotomía en un 73%, siendo este el tratamiento primario. Mientras que solamente el 27% realizan el drenaje peritoneal. Sin embargo, se considera que el drenaje peritoneal es importante para lograr la estabilización y transporte de los casos graves. El procedimiento quirúrgico puede variar dependiendo de los hallazgos quirúrgicos, si la lesión es focal, donde se encontraría al recién nacido estable requiriendo únicamente resección y anastomosis termino- terminal, si es multifocal se realizaría una enterostomía proximal y panintestinal se debe realizar yeyunostomía proximal.

En un estudio realizado en España por Carlos Zozoya y colaboradores en recién nacidos menores de 32 semanas en septiembre del 2020, se compara el manejo del paciente con enterocolitis necrotizante en los últimos años, en dicho estudio reportan que el tratamiento de la enterocolitis necrosante cada vez se es mas conservador en pacientes que no mejoran pese a un tratamiento médico adecuado y someten menos a procedimientos quirúrgicos, reservándose la cirugía solo para casos con perforación comprobada (81%

de los encuestados), sin embargo en un 37% el cambio ha sido en sentido inverso y cada vez se indica tratamiento quirúrgico de forma más precoz inclusión en ausencia de perforación intestinal y neumoperitoneo si no hay mejoría a pesar de un tratamiento médico adecuado. (23)

Para decidir indicación quirúrgica un 63% de los centros utilizan la ecografía abdominal de forma habitual mientras que el 11% utilizan algún score predefinido para calcular el grado de descompensación metabólica. En cuanto al procedimiento quirúrgico un 63% de los centros optan por la inserción de un drenaje peritoneal con o sin laparotomía diferida en pacientes con perforación probada e inestable, frente a un 37% que realizan una laparotomía de entrada.

Posterior a la enterocolitis necrosante el manejo nutricional es una de las pautas más importantes para la evolución favorable del recién nacido. Este manejo dependerá de la severidad de la enfermedad. En un paciente con ECN una nutrición parenteral prolongada es muchas veces necesaria para optimizar la nutrición del neonato pretermino mientras que el intestino se recupera. Se sabe que en la fase inicial posoperatoria los requerimientos energéticos aumentan un 10-15%, además de ello hay que realizar monitorización continua de balance hídrico, pérdidas gastrointestinales y posibles desequilibrios hidroelectrolíticos. Se recomienda el uso de ácidos grasos omega 3 para la recuperación del proceso inflamatorio.

Bohnhorts y colaboradores compararon el inicio de la vía enteral temprana versus tardía en neonatos con ECN, el tiempo de ayuno en los casos no quirúrgicos del grupo de alimentación temprana fue de cuatro días contra 7 días en los casos quirúrgicos. En el grupo de alimentación enteral tardía, el tiempo de ayuno fue de 10 días en los no quirúrgicos y en los quirúrgicos 13 días. Por lo que llegaron a la conclusión de que la alimentación enteral temprana no ocasiono eventos negativos en los prematuros y se asoció a disminución importante de infecciones nosocomiales debidas al catéter venoso central. (24)

Al reinicia la vía oral en los casos no quirúrgicos se recomienda utilizar leche materna o fórmula para prematuro con incrementos graduales de 10-35 ml/kg/día. Mientras que en los casos que hayan requerido procedimiento quirúrgico. Se debe tomar en cuenta el tipo de procedimiento. Si no se realizó sección intestinal amplia y solo se efectuó anastomosis, se aconseja iniciar leche materna, pero si por lo contrario se en control con ayuno prolongado y resección intestinal, se sugiere iniciar una fórmula semielemental. Si se sospecha de intestino corto por resección intestinal amplia, se recomienda iniciar con fórmula semielemental y si no es bien tolerada se debe optar por fórmula a base de aminoácidos.

## **1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

La enterocolitis necrosante es una enfermedad intestinal inflamatoria catastrófica, altamente asociada con la prematuridad, mayormente prematuridad extrema. Múltiples trabajos se han realizado en el ámbito de la enterocolitis en recién nacidos prematuros. Sin embargo, desde el año de 1973 se reconoce la existencia

de la enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término. Dada la relativa rareza de su presentación, la investigación de esta patología en este grupo de pacientes ha sido complicada. Dado el aumento en el reconocimiento de esta patología en recién nacido de término múltiples investigadores han propuesto la hipótesis de que podría ser una patología distinta con respecto a los factores correlacionados, la presentación y la historia natural de la enfermedad.(13)

Se han realizado múltiples estudios intentando describir esta población de pacientes. Estudios retrospectivos de gran magnitud han sido realizados, pero se han enfocado en diferenciar el subconjunto de los recién nacidos de término en vez de un estudio amplio sobre las diferencias entre los recién nacidos de término y pretermino. A pesar de estudios que demuestran diferencias en la presentación y condiciones de comorbilidad, estos recién nacidos continúan siendo tratados con los mismos algoritmos de atención.

Debido a las diferencias de la madurez del intestino delgado y del sistema inmunitario entre los recién nacidos pretermino y de término, las características clínicas de NEC pueden ser fundamentalmente distintas en estos grupos. Estudios previos han demostrado, que en recién nacidos de término, la ECN se caracteriza por una edad menor de inicio de la patología y mayor incidencia de cardiopatías congénitas, neumosis intestinal y gas venoso intrahepático, menor distensión abdominal e íleo. Mientras que en un recién nacido pretermino es mayormente identificada en los primeros 7 días de vida.(25)

En los recién nacidos pretérmino se incluye como factores de riesgo la persistencia del conducto arterioso, presencia de catéteres arteriales umbilicales, apnea, exposición fetal a la cocaína, preeclampsia, hemorragia materna, ruptura prematura de membranas y edad materna. En los recién nacidos a término, la alteración del flujo intestinal se relaciona con asfixia perinatal, cardiopatía congénita, policitemia, exanguinotransfusión y restricción del crecimiento intrauterino. Como factor infeccioso se ha documentado la colonización bacteriana intestinal muy diferentes en los pacientes prematuros hospitalizados en la UCIN respecto de los recién nacidos a término, pudiendo participar en la presentación de la patología.(25)

En 1973, A. E. Rodin y colaboradores realizan el primer artículo describiendo la presentación de la enterocolitis necrosante en recién nacidos de término.(26)

En 1976 Richard A. Polin, M.D. y colaboradores del departamento de pediatría del hospital presbiteriano de Columbia, realizan un estudio retrospectivo comparativo entre recién nacidos pretermino y de término demostrando que las características clínicas eran distintas, siendo que en estos no había datos de asfixia perinatal, pero sí de cardiopatía congénita, con presentación tardía. Siendo distinto en el grupo de recién nacidos pretermino donde un 44% presentaron asfixia perinatal y una presentación de la patología con una media de 7.5 días(10)

En 1977, Max L. Ramensofsy del centro médico New England, Boston Massachusetts., realiza un reporte de caso, sobre un lactante de 3 meses de edad con enterocolitis necrosante. Describe a un paciente primogénito, de término, producto de un embarazo normoevolutivo y parto sin complicaciones, con peso

adecuado para la edad gestacional. Sin embargo, al nacimiento se presenta con gastrosquisis siendo sometida a procedimiento quirúrgico al encontrarse con atresia yeyunal distal, se realiza resección de la Proción proximal de yeyuno sin complicaciones. Se mantuvo paciente hospitalizada con nutrición parenteral, se inicia vía oral sin complicaciones a las 4 semanas sin embargo desarrolla una enteropatía severa, dándose de alta a las 10 semanas. Sin embargo, reingresa a las 12 semanas con diarrea de 2 días de evolución. Se encuentra a la paciente deshidratada, con acidosis importante, evacuaciones sanguinolentas y distensión abdominal. La radiografía de abdomen revela una neumatosis intestinal masiva, gas de vena porta y una distensión colonica importante. Se realiza nuevamente intervención quirúrgica. La conclusión de este reporte fue que el estrés que puede causar la enterocolitis necrosante tiene un común denominador, el cual es la disminución del flujo sanguíneo. En este caso la diarrea conlleva a la hipovolemia sin embargo al presentar intestino corto su evolución fue desfavorable sometiéndola a una isquemia de mucosa y de esta manera a una ECN.

En 1978 M. J. Bell y colaboradores del departamento de cirugía pediátrica de la universidad de medicina de Washington propusieron un método clínico de estadificación de enterocolitis necrosante. Cuya intención fue dar a conocer la severidad de la patología y proveer niveles de intervención basados en la evaluación del paciente. Siendo hoy en día el método de diagnóstico y tratamiento de elección. (11)

1983, E. de Gamarra y colaboradores en Paris Francia, realizaron un estudio con duración de 17 meses y 19 recién nacidos de termino. Los criterios de inclusión fueron sangre en heces y evidencia de neumatosis intestinal en la radiografía abdominal. Donde 10 de ellos no tuvieron factores de riesgo aparentes. Únicamente 7 sufrieron distres respiratorio y 16 de ellos nacieron en el mismo hospital. Estudios toxicológicos revelaron la presencia de coronavirus en 5 de 8. Se determinó que la enterocolitis necrosante es una patología severa aun en recién nacidos de termino.

En dicho estudio se mencionan los factores de riesgo involucrados en los pacientes pretermino, resaltando la hipoxemia, hipotermia y acidosis, con alteraciones en la perfusión de la mucosa necrosis y translocación bacteriana. Comparando la presentación en los pacientes de termino donde únicamente 9 de los 16 pacientes presentaron alteraciones en la circulación mesentérica, relacionándose con el uso de catéter umbilical, persistencia del conducto arterioso y transfusión sanguínea.(27)

En abril de 1988 a 1993 en el Hospital de Pediatría "J.P Garrahan" de Buenos Aires Argentina, se realizó un estudio caso control en forma retrospectiva con el objetivo de analizar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de Enterocolitis Necrotizante (ECN) en el recién nacido de término(RNT).(28)

Mayo 1988, Thomas E. Wiswell et al, realizaron un estudio de caso control de 43 recién nacidos de termino con enterocolitis necrosante, para identificar posibles factores de riesgo y características únicas de la patología en este grupo de pacientes. Se usaron dos grupos de control. El primero consistió en recién nacidos de termino sanos y el segundo grupo conformado por recién nacidos de termino enfermos que no desarrollaron NEC. Los RN de termino con NEC representaron 12.7% de todos los neonatos con NEC

338. La media de la edad de inicio fue de 2 días y 18 desarrollaron NEC en el primer día de vida. 2 de los 43 recién nacidos con NEC fallecieron mientras que 295 de los pretermino con dicha patología fallecieron. Se demostró que en los recién nacidos de termino la presentación de la enfermedad es temprana.(29)

2003 en korea del norte Dae-Yoen Kim MD Et al de la universidad de medicina de Center Soul. Realizaron un estudio retrospectivo donde comparan la presentación clínica de los recién nacido de termino versus los recién nacidos pretermino. Se utilizaron los criterios de Bell, donde se encontraron en los estadios II y III modificados por Walsh. Se demostró que los recién nacidos de termino que presentaron enterocolitis necrosante contaban con patologías de base entre ellas enfermedades cardiacas congénitas.(30)

2004, Ayala Maayan-Mezger Md et al, realizaron un estudio retrospectivo de 5 años de duración. Donde su objetivo fue examinar el incremento de recién nacidos de termino con enterocolitis necrosante, con la intención de encontrar factores de riesgo comunes con los recién nacidos pretérmino. Como resultados obtuvieron que el incremento de NEC en recién nacidos de termino fue de 0.16 a 0.71 por cada 1000 nacidos vivos. El peso medio fue de 2829 g. Todos los Rn fueron obtenidos por vía abdominal, y todos fueron alimentados con seno materno y formula. La edad media de presentación fue de 4.1 días y en la mayoría de los recién nacidos el colon fue la zona de afectación. Como conclusión refieren que la población de recién nacidos de termino difieren en cuanto a la etiología con los recién nacidos pretermino.(31)

En el 2013, Olivier Abbo y colaboradores realizar un estudio retrospectivo de enterocolitis necrosante en recién nacidos de termino. Incluyendo a todos aquellos mayores de 35 semanas de gestación en un periodo de 12 años. Dicho estudio demuestra que a mayor edad gestacional más tardía la presentación de esta. Con una media de 13 dias. Con patologías de base 20 de los 27 pacientes estudiados. 7 de ellos con NEC idiopático. La gran mayoría requiriendo procedimiento quirúrgico, y con una supervivencia de 88.8%. En dicho artículo concluyen que en la mayoría de las veces no se encuentra una causa aparente y sugiere una patogénesis distinta.(5)

En el 2016, Emanmanouela Sdona y colaboradores realizaron un estudio descriptivo de casos y controles comparando la presentación de la enterocolitis necrotizante en los recién nacidos pretermino tardío y de termino., tomando como variable a los mayores de 34 semanas de gestación. Al igual que factores maternos y neonatales al nacimiento, medicación y técnica de alimentación. encontrando que la edad media de presentación fue a las 36.9 semanas de gestación con una media de 4.6 días de inicio de la sintomatología. La gran mayoría 19/20 resultaron de un embarazo de alto riesgo y recibieron atención inmediata postnatal. Todos o la gran mayoría fueron alimentados con formula y 14 de 20 nacieron vía abdominal. 8 de ellos necesitaron tratamiento quirúrgico. Dicho estudio llego a la conclusión de que los recién nacido pretermino tardíos y de termino quienes necesitaron de atención intermedia, con restricción del crecimiento intrauterino y taquipnea transitoria son susceptibles a la enterocolitis necrosante. La alimentación al seno materno fue un factor protector de importancia. (32)

En el año 2017 Qiu-Yu Li y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de caso y control. Comparando las diferencias clínicas de la presentación temprana y tardía de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos de término. Siendo que la información sobre la influencia de la edad de inicio de la patología en el pronóstico ha sido escasamente estudiada, especialmente en aquellos recién nacidos de término. En dicho estudio encontraron que las características de la condición médica severa identificada en recién nacidos con NEC de inicio temprano fueron distintas a aquellas observadas en los de inicio tardío. La peritonitis y la falla renal fueron identificados como factores de riesgo de mortalidad en NEC de inicio temprano y falla respiratoria e los de inicio tardío. El estudio se enfocó en 253 recién nacidos de término con NEC mostrado desde otras perspectivas que dicha patología es a cierto grado frecuente y de carácter importante en los recién nacidos de término. Siendo que en algún punto para múltiples investigadores ha sido de gran impacto realizar estudios para demostrar la importancia de su identificación, diagnóstico oportuno y tratamiento.

La enterocolitis necrosante es una patología de alta mortalidad, común en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Más comúnmente afectando a los recién nacido pretermino con bajo peso al nacer. La NEC es poco común en los recién nacido de término, tanto que son escasos los estudios dedicados a describir la evolución clínica. Han surgido múltiples patrones referentes a la presentación clínica y demografía que sugieren pudiese ser una patología distinta que la que se presenta en los recién nacidos pretermino. Sin embargo, en múltiples reportes publicados existen variaciones considerables con respecto a la severidad de la enfermedad, indicaciones para realizar intervención quirúrgica y la supervivencia en los recién nacidos de término. Estas disparidades dificultan predecir los resultados clínicos en dichos pacientes.(25)

Por ello en el 2020, Noah Kinstlinger y colaboradores del departamento de cirugía pediátrica del hospital infantil Montfiare, Bronx, NY realizaron una revisión retrospectiva de 10 años tomando como factores de inclusión a los recién nacidos admitidos en la UCIN con NEC en estadio 2 y mayor de Bell, menores de 37 semanas de gestación fueron considerados pretermino. Las comorbilidades, resultados y hallazgos intraquirúrgicos fueron comparados. 15 de 125 recién nacidos fueron de término. En comparación de los recién nacidos de pretermino con los de término, estos más comúnmente tuvieron cardiopatías congénitas (33% término versus 10% pretermino) y desarrollaron la patología de manera más temprana (4 días los de término y 17 días los de pretermino) pero con menor tendencia a requerir procedimiento quirúrgico (20% término versus 38% pretermino). No hubo una significancia distinta en los estadios de Bell, supervivencia y desarrollo de la falla intestinal. Concluyen en que la enterocolitis necrosante en recién nacidos de término tiene características clínicas únicas que la distinguen de la NEC de los recién nacidos pretermino.(13)

Sin embargo, en dicho estudio, entre los recién nacido de término la presencia de condiciones médicas coexistentes reportaron un impacto significativo en la supervivencia. Las cardiopatías congénitas fueron más prevalentes en los recién nacidos de término siendo un predictor fuerte de mortalidad. Como dato interesante ninguno de los recién nacidos con cardiopatía congénita desarrollaron estadio 3 de NEC o

requirieron intervención quirúrgica. La razón para esta observación no es clara, pero podría ser debido a la monitorización de la perfusión y estabilidad cardiovascular en la que se mantienen los neonatos con cardiopatías congénitas, permitiendo una identificación temprana. El diagnóstico temprano podría llevar a una temprana intervención médica y de este modo reducir las lesiones intestinales y mejorar los resultados en la evolución clínica.

Además de no requerir intervención quirúrgica existen otras características que distinguen a los recién nacidos de término. Bubberman et al, reportó que los neonatos de término con cardiopatías congénitas, tenían una tendencia en la localización de la enterocolitis necrosante, siendo el colon el área en cuestión, comparado con los recién nacidos pretermino donde comúnmente se ve afectado el intestino delgado o la regio ileocecal.

Basándose en estas diferencias, ellos sugirieron que los recién nacidos de término con cardiopatías congénitas desarrollaron NEC principalmente por la reducción de la perfusión a órganos, preferentemente afectando a las áreas de cuenca hidrográfica del colon con inflamación secundaria. Mientras que la enterocolitis necrosante en los recién nacidos pretermino es una enfermedad inflamatoria primaria con necrosis secundaria. Esto ha sido observado por otros investigadores quienes sugieren que la presentación fisiológica de la enterocolitis necrosante en el recién nacido de término podría ser debido a una hipoperfusión a causa de sepsis o cardiopatías.

Otro de los puntos encontrados en este estudio fue que, en cuanto al inicio de la vía oral, se ha demostrado que en los recién nacidos de término el inicio precoz no es un factor de riesgo para su desarrollo ya que como se ha mencionado previamente su desencadenante principal es el bajo gasto cardiaco. Sin embargo, en los recién nacidos de término se menciona como un factor de riesgo desencadenante de la patología. Múltiples estudios han demostrado del inicio de la vía oral con leche materna de manera precoz es un protector importante contra su desarrollo y se ha demostrado que aquellos que la reciben tienen una disminución significativa en la incidencia de enterocolitis necrosante y de la mortalidad. nivel.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

La enterocolitis necrosante se ha descrito ampliamente en prematuros por su predominio de presentación. Presentando una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Con complicaciones catastróficas como el intestino corto que conllevan a largas estancias en la unidad de cuidados intensivos neonatales y por consecuencia altos gastos intrahospitalarios, llegando a ser una de las patologías en los recién nacidos pretérmino de mayor impacto en el sistema de salud a nivel mundial. En cuanto a los recién nacidos de término se cuenta con escaso conocimiento clínico y demográfico hasta el momento.

## **III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La enterocolitis necrosante presenta una incidencia de uno por cada 1000 nacidos vivos, siendo esta inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer. La mortalidad asociada se mantiene invariable, estimándose entre un 20 a un 40% y hasta un 50% cuando el paciente requiere intervención quirúrgica. Siendo esta mayormente descrita en los recién nacidos pretérmino y poco se sabe sobre los recién nacidos de término.

¿Cuáles son las diferencias en la evolución de los recién nacidos de término versus pretérmino con enterocolitis necrosante en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel?

## **IV. HIPOTESIS**

Ho. No existe un patrón de la evolución diferente de la enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término versus pretérmino en la unidad de cuidados intensivos neonatales de segundo nivel

Ha. Existen diferencias en la evolución de la enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término versus pretérmino en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL:**

Determinar las diferencias en la evolución de la enterocolitis necrosante en recién nacidos de término versus pretérmino en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel.

### **B. ESPECÍFICO**

1. Conocer el sexo que predomina en la enterocolitis necrosante de los recién nacidos de término y pretérmino.
2. Determinar en qué semana de gestación es más común la presentación de la enterocolitis necrosante.

3. Establecer la relación del peso con la presentación de enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término y pretérmino.
4. Conocer la fase de ventilación que requirió el paciente con enterocolitis necrosante
5. Comparar la estancia intrahospitalaria entre los recién nacidos de término y pretérmino con enterocolitis necrosante.
6. Identificar el grado de enterocolitis necrosante en el cual se encuentran al diagnóstico los recién nacidos pretermino y de término
7. Determinar la cardiopatía asociada a la enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término y pretérmino.
8. Definir la edad gestacional al diagnóstico de enterocolitis necrosante en los recién nacidos pretérmino y de término.
9. Establecer la mortalidad en los recién nacidos de término y pretérmino con enterocolitis necrosante en una unidad de segundo nivel.
10. Identificar la morbilidad en los recién nacidos pretérmino y de término con enterocolitis necrosante, en una unidad de segundo nivel.
11. Identificar la presencia de sepsis neonatal en los recién nacidos pretérmino y de término con enterocolitis necrotizante
12. Conocer la necesidad de administración de NPT en la enterocolitis necrosante en los recién nacido pretérmino y de término.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A.-DISEÑO DEL PROYECTO**

#### **1. TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo, analítico, transversal, observacional

#### **2. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO**

Todos los expedientes de todos los recién nacidos pretérmino y de término con enterocolitis necrosante en estadio II de Bell o mayor admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

### **3. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL**

#### **A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de los recién nacido pretérmino  $\leq 37$  semanas de gestación hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel
- Expedientes de los recién nacidos de término  $\geq 38$  semanas de gestación hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel.
- Expedientes de los recién nacidos con diagnóstico de enterocolitis necrosante según los criterios modificados de Bell.

#### **B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes de los recién nacidos de pretérmino y término con confirmación de otra patología gastrointestinal.
- Recién nacidos de pretérmino y término con expedientes incompletos
- Expedientes de los recién nacidos de pretermino y de término trasladados a otras unidades.

#### **C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cursen con enterocolitis necrosante
- Pacientes que hayan fallecido
- Pacientes que hayan solicitado alta voluntaria

### **4. ESTRATEGIA DE MUESTREO**

- Muestra conveniente y determinística.

### 5.DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDAD DE MEDICIÓN (Tabla 2)

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACION
ECN	Síndrome agudo y grave de necrosis intestinal, de etiología multifactorial, caracterizado por edema, ulceración y necrosis de la mucosa intestinal y sobreinfección de la pared ulcerada	Inflamación y necrosis del intestino Se mide en estadios de Bell -I -II A -II B -III A -III B	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
RN <37 SDG	Producto de la concepción clasificado como recién nacido pretermino	Todos aquellos pacientes menores de 37 SDG	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
RN > 38 SDG	Producto de la concepción clasificado como recién nacido de termino	Todos aquellos pacientes mayores de 38 SDG	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Peso bajo al nacimiento	Peso corporal al nacimiento menor de 2,500 g independientemente de su edad gestacional	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Sepsis neonatal	Aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo de un recién nacido dentro de los primeros 28 días de vida	Lo que se encuentre, de acuerdo a la revisión de expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Sexo	Grupo taxonómico de especies que posee uno o varios caracteres	Lo que se encuentre de acuerdo a la	Cualitativa	Nominal dicotomica	Hombre Mujer

	comunes/ características fisiológicas que diferencia entre masculino y femenino	revisión de expedientes.			
Cardiopatía Congénita	Malformaciones estructurales del corazón o los grandes vasos que existen desde el nacimiento	Cianógena y acianogena	Cualitativa	Nominal dicotómico	Si  No
Estadio de Bell II	Enterocolitis necrosante confirmada	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	II A Leve II B moderado
Estado de Bell III	Enterocolitis necrosante severa	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	III A III B
Soporte Ventilatorio	Técnica de soporte vital avanzado, utilizado como apoyo o para sustituir a la respiración espontanea.	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal politómica	Ventilación no invasiva  Ventilación invasiva  Ventilación de alta frecuencia
Apoyo Vasopresor	Uso de agentes que aumentan las resistencias vasculares periféricas, utilizado en choque hipotensivo	Adrenalina Dopamina Vasopresina	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si  No
Ventilación no invasiva	Cualquier forma de soporte ventilatorio sin necesidad de intubación orotraqueal	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	BPAP CPAP

Ventilación mecánica convencional	Soporte avanzado a la respiración que de manera artificial introduce gas por medio de un sistema mecánico externo o ventilador.	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Mortalidad	Número y causa de defunciones producidas en un lugar e intervalo de tiempo	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómico	Si No
Procedimiento quirúrgico	la operación instrumental, total o parcial, de lesiones causadas por enfermedades o accidentes, con fines diagnósticos, de tratamiento o de rehabilitación de secuelas	-Ileostomía -Anastomosis -Resección -Drenaje	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
Nutrición Parenteral	intervención nutricional especializada (INE) que se caracteriza por el aporte de nutrimentos de manera directa en el torrente sanguíneo a través de una vena periférica o central, cuando no se pueden satisfacer los requerimientos nutricionales de forma enteral, vía oral o por sonda enteral, por disfunción del tubo gastrointestinal.	Se revisarán las notas de evolución del expediente clínico	Cuantitativa	Nominal dicotómica	Si No

## **6. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

### **6.1 Fuente de información**

La información se obtendrá a través de la revisión de los expedientes clínicos del Hospital General del Sur.

### **6.2 Ubicación espacio temporal del estudio**

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital General del Sur

### **6.3 Técnicas y procedimientos**

Mediante el expediente clínico se recolectarán datos en una plantilla creada con distintas variables sociodemográficas y características clínicas.

### **6.4 Método de recolección de datos**

Expediente clínico de cada paciente seleccionado

### **6.5 Propuesta de análisis estadístico**

Se utilizarán medidas de frecuencia y porcentaje para las variables numéricas, además de medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente se realizarán pruebas de normalidad para variables numéricas y de acuerdo a resultado se empleará estadística paramétrica o no para diferencia de dos poblaciones independientes (t de student vs U de man whitney) para la asociación de variables categóricas se empleará la prueba de ji cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando la primera no se pueda ocupar.

## **7. BIOÉTICA**

Se mantendrá la confidencialidad en el manejo de los datos recabados, la identificación de los participantes solo será usada para la investigación y los datos obtenidos serán confidenciales. Sin embargo nuestra investigación es totalmente carente de peligro y además el/los investigadores se hacen responsables de cumplir con los códigos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y las enmiendas de Tokio 1975 a Seúl Corea en 2008, así como el título quinto, artículos 100 y 103 y título segundo artículos 13,14,17 y 20 establecidos en la Ley General de Salud en México; así como las buenas prácticas clínicas el decreto de la comisión nacional de bioética (CNB), los principios éticos aplicados a la epidemiología, las pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos (CIOMS) y la Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.

## VII. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

### A. PROGRAMA DEL TRABAJO

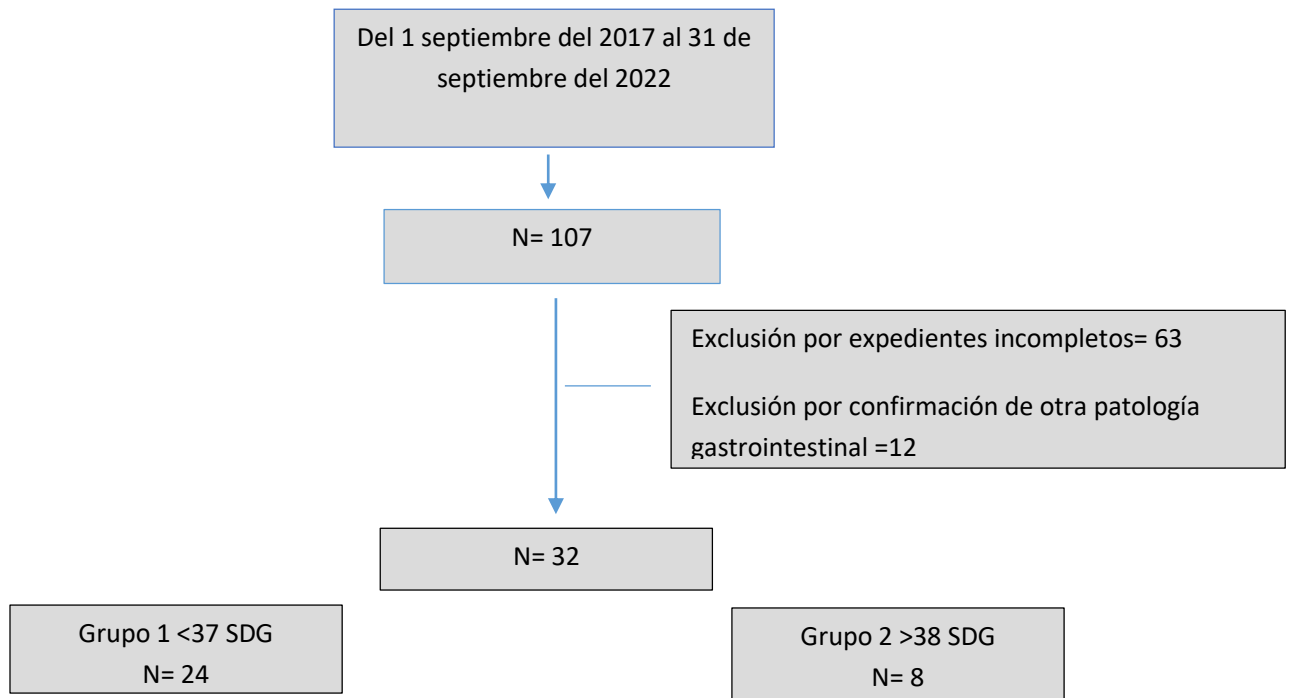
#### 1. Cronograma de actividades

Tabla 3: Cronograma de actividades

2021/2023	ENERO- FEBRERO 2021	MARZO- ABRIL 2021- 2022	MAYO- JUNIO 2022	JULIO- AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE- DICIEMBRE 2022
Revisión de literatura	x	X			
Elaboración de protocolo		X	X	X	
Autorización por el comité HGSUR				X	
Trabajo de campo/análisis de resultados				X	
Escritura de resultados				X	
Difusión					X

## VIII. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales con diagnóstico de enterocolitis necrosante según los criterios de Bell en un periodo comprendido del año 2017 al 2022. Se encontraron 107 recién nacidos con diagnóstico de enterocolitis necrotizante de los cuales se excluyeron 12 por confirmación de otra patología gastrointestinal y 63 por expedientes clínicos incompletos o no encontrados. (figura 1)



**Figura 1. Flujograma del estudio**

Los expedientes de 32 pacientes recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron revisados. De los 32 pacientes que fueron incluidos en el estudio, 24 (75%) fueron pretermino (edad gestacional estimada <37 Semanas al nacimiento) y 8 (25%) fueron de termino (edad gestacional estimada >38 semanas al nacimiento).

En el grupo 1 de los recién nacidos pretermino (<37 SDG) se reportó en cuanto a peso una media de 1655 gr (min 675 g, máx. 2620 g, DE 659 g), para los días de ventilación mecánica una media 7 días (min 0, máx. 45 y DE 11), y días de estancia intrahospitalarias con una media 34 días (min 7, máx. 79 y DE 22). En el grupo 2 de recién nacidos de término (>38 SDG) se reportó en cuanto al peso una media 3160 gr

(min 2339, máx. 3950, DE 644), para los días de ventilación mecánica una media de 2 días (min 0, máx. 6, DE 3), y para los días de estancia intrahospitalaria una media 17 días (min 4, máx. 47, DE 15). Con una  $p < 0.05$  en ambos grupos respecto al peso en relación a la edad gestacional, días de estancia intrahospitalaria y días de ventilación mecánica.

En el grupo de los recién nacidos pretermino (<37 SDG) 6 (25%) fueron femeninos y 18 (75%) masculinos, mientras que en los recién nacidos de término (>38 SDG) 2 (25%) fueron femeninos y 6 (75%) masculinos, observándose la mayoría de nuestros pacientes diagnosticados con ECN se encuentran en el grupo de los <37 SDG. Con una  $p=1.0$

De nuestro universo de estudio encontramos que de los <37 SDG, 19 (79%) presentaron sepsis neonatal como factor de riesgo para el desarrollo de ECN y 5 (21%) no cursaron con dicha patología. De los recién nacidos >38 SDG 5 (62%) cursaron con sepsis neonatal y 3 (38%) no la presentaron durante su estancia intrahospitalaria. ( $p=0.378$ )

Los recién nacidos pretérmino tuvieron una tendencia mayor a presentarse con ECN estadio III, mientras que los recién nacidos de término, se presentaron en su mayoría en un estadio I. De los recién nacidos pretérmino (<37SDG) 7 (29%) se encontraron con estadio I, 7 (29%) en estadio II y 10 (42%) en estadio III. Mientras que en los recién nacidos de término (>38 SDG), 5 (63%) se encontraron en estadio I, 2 (25%) en estadio II y 1 (12%) en estadio III. Con una  $p=0.237$

Observamos que en los recién nacidos pretermino se requirió ventilación mecánica en mayor proporción (58% vs 25%). Únicamente 12.5% de los recién nacidos pretermino requirieron CPAP, mientras que el 75% de los recién nacidos de término no llegaron a necesitar soporte ventilatorio. Con una  $p=.085$ .

Los recién nacidos pretérmino fueron más propensos a requerir apoyo vasopresor al momento del diagnóstico, que los recién nacidos de término (50% vs 25%), no habiendo diferencia estadística significativa entre ambos grupos ( $p=.412$ )

Del total de los pacientes estudiados el 31.2% requirieron intervención quirúrgica. En los recién nacidos de término, la necesidad de una intervención quirúrgica fue llamativamente menos probable que en los recién nacidos pretérmino (13%-38%). Nueve (37.5%) recién nacidos pretérmino y 1 (12.5%) recién nacidos de término requirieron un procedimiento quirúrgico como tratamiento de ECN. De los recién nacidos pretérmino a quienes se les realizó procedimiento quirúrgico el 90% fueron sometidos a laparotomía exploradora todos encontrándose con estadio III de Bell, mientras que a 1 (10%), se le colocó drenaje

peritoneal. De los recién nacidos de término solamente 1 de 8 (12.5%), requirió procedimiento quirúrgico siendo esta, laparotomía exploradora secundaria a perforación intestinal. Con una  $p= 0.380$ .

Al analizar el uso de nutrición parenteral en nuestros pacientes con enterocolitis necrosante, no se encontró una diferencia estadística significativa entre los recién nacidos de término y pretérmino ( $p=.124$ ). Sin embargo, en el grupo de pacientes pretérmino, observamos que el 79% requirieron del apoyo nutricional secundario al ayuno prolongado, mientras que en los recién nacidos de término únicamente el 50%.

En el grupo de pacientes con cardiopatía congénita (incluyendo a pacientes con PCA), se encontró una  $p=.555$ . Del total de recién nacidos con enterocolitis necrosante 3 (9.3%) tuvieron como diagnóstico añadido una cardiopatía congénita (PCA), pertenecientes al grupo de los recién nacidos pretérmino, llegando en su totalidad a requerir intervención quirúrgica para corrección del defecto. El 100% de ellos fueron diagnosticados con enterocolitis necrosante posterior al procedimiento quirúrgico.

En mortalidad se obtuvo una  $p= .555$ . Del total de los recién nacidos con ECN 4 de 32 (12.5%) fallecieron. De estos 3 (75%) fueron secundario a complicaciones de la ECN (perforación intestinal), y 1 (25%) secundario a otras complicaciones relacionadas a la prematurez, Todos pertenecían al grupo de los recién nacidos pretérmino (<37 SDG). No se reportó ninguna defunción en los recién nacidos de término (38 SDG) durante el periodo de estudio.

<b>Tabla 4. Variables</b>	<b>Pretermino (37 SDG) N=24</b>	<b>Término (&gt;38SDG) N=8</b>	<b>Valor de p</b>
Hombre/Mujer	18/6	6/2	
Peso promedio al nacer (g)	1654 g	3159 g	<0.05
Peso Bajo al nacer (<2500 gr)	24	1	
Días de estancia intrahospitalaria Promedio	34	17	<0.05
Días de ventilación mecánica Promedio	7	2	<0.05
Ventilación Mecánica	14	2	<0.85
CPAP	3	0	<0.85
Estadio de Bell I	7	5	.237
Estadio de Bell II	7	2	.237
Estadio de Bell III	10	1	.237
Cardiopatía Congénita	3	0	.555
Necesidad y no de cirugía cardiaca	3/21	0/8	.555
Uso de Vasopresores	12	2	.412
Uso de NPT	19	4	.118
Defunciones	4	0	.550
Sepsis	19	5	.378

## X. DISCUSIÓN

Los resultados que obtuvimos mostraron múltiples diferencias en cuanto a las características de presentación, evolución y resultados en la enterocolitis necrosante en los recién nacidos de término, comparada con los recién nacidos pretérmino. La prevalencia de los recién nacidos de término no es insignificante, 25% de los neonatos de nuestro estudio fueron de término, siendo mayor que lo reportado en otros estudios (12-17%), (4)(5) mientras que en los recién nacidos de pretérmino sigue siendo una patología frecuente donde encontramos que el 75% de nuestra población presento dicha patología. A grandes rasgos nuestros recién nacidos de término requirieron menor atención crítica en comparación con los recién nacidos pretérmino siendo esto medido por el menor uso de vasopresores y apoyo ventilatorio ( $p < 0.05$ ). Los recién nacidos de término tuvieron menos complicaciones secundarias a la enterocolitis necrosante y menor necesidad de intervención quirúrgica (12.5%), datos comparables con los estudios realizados por Overman et al y N. Kinstlinger et al donde se reportaron bajas tasas de intervención quirúrgica (18-20%) y una tasa elevada en los recién nacidos pretérmino (38-59%)(13)(33)(5). Del total de nuestros pacientes los recién nacidos de término constituyeron el 15% de aquellos en un estadio II o mayor, siendo un porcentaje similar al encontrado en estudios previamente realizados (15-20%)(13)(33), el resto de los recién nacidos de este grupo se encontraron en un estadio I de Bell (62.5%). En estudios realizados previamente se han identificado múltiples factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la enterocolitis necrosante. En nuestro estudio se observó que uno de los factores de riesgo más importantes para presentar ECN fue la presencia de sepsis neonatal donde el 62% cursaron con esta patología previo al diagnóstico de enterocolitis necrosante.(18)(14)(25) Siendo significativamente más prevalente en los recién nacidos pretérmino (79%) que en los de término (62%).

En estudios previos se ha demostrado la relación de enterocolitis necrosante y la presencia de cardiopatía congénita en los recién nacidos de término sin embargo en nuestro estudio, no se obtuvo esta relación, mientras que en los recién nacidos pretérmino el 12.5% presentaron una cardiopatía congénita (PCA) requiriendo el total de ellos un procedimiento quirúrgico(4). La gran mayoría de los recién nacidos de término, presentaron múltiples comorbilidades que han sido referidas en otros estudios como confundibles con la enterocolitis necrosante, sin embargo, se ha demostrado que comúnmente dichas comorbilidades cursan con hipoperfusión mesenterica secundaria a una disminución del flujo sanguíneo por presencia de sepsis o cardiopatías congénitas siendo este un factor de riesgo altamente estudiado para el desarrollo de esta patología. En cuanto a la evolución de nuestros recién nacidos de término esta fue favorable, con una tasa de mortalidad prácticamente nula en este grupo, mientras que en el grupo de los recién nacidos de pretérmino únicamente se obtuvo un 16.6%, siendo esto muy alentador en cuanto a la supervivencia de nuestros neonatos. En nuestro grupo de recién nacidos de término la estancia hospitalaria fue menor, al igual que los días de ventilación mecánica, en comparación con su contraparte los recién nacidos pretérmino. ( $p < 0.05$ )

Se presentaron múltiples limitaciones en nuestro estudio, primordialmente que es un estudio retrospectivo, lo cual se acompaña por naturaleza de sesgos y factores de confusión, lo cual no nos permite probar si es una patología distinta en ambos grupos. Otra de las limitaciones fue nuestro universo, el cual fue limitado a una cantidad pequeña de pacientes, encontrándonos en el camino la necesidad de descartar gran cantidad de expedientes debido a que no se encontraban presentes o no correspondían al paciente registrado. Una de nuestras limitantes más importantes fue la muestra pequeña de recién nacidos de término, haciendo difícil una comparación entre ambos grupos.

## **XI. CONCLUSIONES**

En este estudio comparamos las diferencias en la evolución entre los recién nacidos pretérmino y de término con enterocolitis necrosante en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un segundo nivel. Después de examinar los expedientes clínicos de 32 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión en un periodo de 5 años, nuestro análisis estadístico concluyó que existen diferencias entre ambos grupos.

Se demostró que los recién nacidos de pretérmino presentaron un peso menor a 2500 gr al nacimiento, con una media de 1655 gr, mayor días de estancia intrahospitalaria con una media de 34 días y requirieron más días de ventilación mecánica con una media de 7 días en comparación con los recién nacidos de términos quienes al diagnóstico de enterocolitis necrosante el peso medio fue de 3950 gr, días de estancia intrahospitalaria con una media de 17 días y requirieron una media de 2 días de ventilación mecánica. Con una  $p < 0.05$  significativa.

En nuestros pacientes se presentaron como factores de riesgo más importantes la presencia de sepsis neonatal, la edad gestacional, el peso bajo al nacer y la presencia de cardiopatías congénitas, siendo estos más significativos y representativos en los recién nacidos pretérmino.

Una diferencia notable en nuestro estudio entre ambos grupos fue el decremento en la severidad de la enfermedad en el grupo de pacientes de término, con una tendencia a presentarse en un estadio I de Bell. Mientras que los recién nacidos pretérmino tuvieron una tendencia mayor a presentarse con ECN estadio III. Como esperado en pacientes con una patología de menor severidad, una menor proporción de recién nacidos término requirieron ventilación mecánica (58% vs 25%) y uso de vasopresores (50%-25%) durante el curso de la patología en comparación con los recién nacidos de pretérmino.

En cuanto a tratamiento se observó que el uso de la nutrición parenteral fue requerido en ambos grupos como manejo y soporte (79-50%) siendo nuevamente predominante en el grupo de pretérmino. Únicamente los recién nacidos pretermino llegaron a requerir una intervención quirúrgica, principalmente laparotomía como manejo definitivo.

Se observó que la mortalidad en esta patología es prácticamente nula, haciéndose presente solamente en el grupo de recién nacidos pretérmino (12.5%).

Sin embargo, esto no puede ser considerado como significativo por las limitaciones, como el tipo de diseño y el número tan reducido de pacientes.

Los recién nacidos de término con enterocolitis necrosante cursan con una evolución distinta a los recién nacidos pretérmino, como demostrado con los resultados previamente mencionados. Sin embargo, estudios realizados previamente presentan resultados similares, concluyendo que pudiese ser una patología distinta, pero para su comprobación es necesario la realización de múltiples estudios más, los cuales serán necesarios para identificar y tratar de manera correcta a los recién nacidos de término que se presenten con esta patología.

#### **A. PROPUESTA**

Se propone aplicar los criterios de estadificación en todos los recién nacido ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales que presenten clínica gastrointestinal sugestiva de ECN. Así como un seguimiento adecuado de la evolución y aplicación de los algoritmos de tratamiento, sin excluir a los recién nacidos de término. Y así lograr identificar si es esta o no una patología distinta entre ambos grupos.

#### **B. RECOMENDACIONES**

Tratar a los recién nacidos pretérmino y de término con los mismos algoritmos para la ECN. Ya que debido al conocimiento de que esta es una patología más común en los RNPT en la mayoría de las ocasiones no se toma en cuenta la posibilidad de presentación en los RNT dejándolos sin un tratamiento adecuado y evitando su identificación oportuna. De igual manera se recomienda llevar un registro adecuado de estos pacientes con diagnóstico y estadificación bien establecida, que nos permitan llevar una estadística adecuada ya que durante la recopilación de datos se identificó un error importante en ello.

#### **C. APLICACIONES**

Identificar la presencia de ECN y diferenciar la evolución de dicha enfermedad en los recién nacidos pretérmino y de término ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales, permitirá un tratamiento oportuno y adecuadamente dirigido para cada grupo. Esto permitiendo una mejor evolución y resultados positivos a corto y largo plazo.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr.* 2015;82(5):175–85.
2. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):125–30.
3. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol.* 2016;58(2):165–70.
4. Frid G, Reppucci M, Lum T, Pau M, Seiden H, Coakley BA. Comparison of Necrotizing Enterocolitis in Pre-mature Infants vs. Term-Born Infants With Congenital Heart Disease. *Front Pediatr.* 2021;9:2296–360.
5. Abbo O, Abbo O, Harper L, Michel J-L, Ramful D, Breden A, et al. Necrotizing Enterocolitis in Full Term Neonates: Is There Always an Underlying Cause? *J Neonatal Surg.* 2013;2(3):29.
6. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2019;8(0):107.
7. García-González M, Pita-Fernández S, Caramés-Bouzán J. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. *Cir Cir.* 2017;85(5):411-.
8. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, A. Blanc W, A. Silverman W. Necrotizing enterocolitis and premature infants. *J Pediatr.* 1965;66(4):697–705.
9. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1977;12(6):963–7.
10. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli T V, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr.* 1976;89(3):460–2.
11. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Ann Surg.* 1978;187(1):1–7.
12. Ongun H, Demirezen S. Developing necrotizing enterocolitis : retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(6):405–10.
13. Kinstlinger N, Fink A, Gordon S, Levin TL, Friedmann P, Nafday S, et al. Is necrotizing enterocolitis the

- same disease in term and preterm infants ? J Pediatr Surg. 2021;56(8):1370–4.
14. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Modeling the innate immune response. *Am J Pathol.* 2015;185(1):4–16.
  15. Jefferies K, Yannoulis A. Predictors of necrotising enterocolitis: can we reduce the incidence and morbidity of this destructive illness in neonates? *Arch Dis Child.* 2012;97(1):60.
  16. Masolini D, Dominguez A, Tapia L, Uauy AR, Masoli D, Dominguez A, et al. Enteral Feeding and Necrotizing Enterocolitis : Does Time of First Feeds and Rate of Advancement Matter ? *Eur Soc Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr North Am Soc Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;72(5):763–8.
  17. Fu X, Li S, Jiang Y, Hu X, Wu H. Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Microbiota : The Timing of Disease and Combined Effects of Multiple Species. *Front Pediatr.* 2021;9(May):1–10.
  18. Neu J. Necrotizing Enterocolitis : The Future. *Neonatology.* 2020;(117):240–4.
  19. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants : A Systematic Review. *Am Soc Nutr.* 2017;8:746–9.
  20. Meister LA, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis : It ' s not all in the gut. *Exp Biol Med.* 2019;245(2):1–11.
  21. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto AS, Russo T, Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr.* 2018;44(84):1–6.
  22. Gao HX, Yi B, Mao BH, Li WY, Bai X, Zhang Y, et al. Efficacy of abdominal ultrasound inspection in the diagnosis and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Clinics.* 2021;76(17):1–8.
  23. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Somoza Argibay I, García-Muñoz Rodrigo F, Oikonomopoulou N, Encinas JL, et al. Prevention, diagnosis and treatment of necrotising enterocolitis in newborns less than 32 weeks at birth in Spain. *An Pediatr.* 2020;93(3):161–9.
  24. Bohnhorst B, Müller S, Dördelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;143(4):484–7.
  25. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, et al. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017;7(January):1–7.
  26. Rodin A, Nicols M, Hsu F. Necrotizing enterocolitis occurring in full-term neonates at birth. *Arch Pathol.* 1973;96(5):335–8.

27. Gamarra E, Helardot P, Morriette G, Murat I, Relier J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Newborns. *Biol Neonate*. 1983;44:185–92.
28. Rabasa C, Rodriguez S, Pérez S, Ferro M. Enterocolitis necrotizante en el recién nacido de término. *Rev Cir Infant*. 1995;4:165–9.
29. Wiswell LTCTE, Robertson CPTCF, Jones CPTTA, Tuttle CDJ. Necrotizing Enterocolitis in Full-term Infants. *AJDC*. 1988;142:532–5.
30. Kim D-Y, Kim S-C, Kim KM, Kim EA-R. Necrotizing Enterocolitis in Term Infants. 2003;9(1):19–23.
31. Maayan-metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case-Control Study and Review of the Literature. *J Perinatol*. 2004;24:494–9.
32. Sdona, Emmanouela Papamichai D, Panagiotopoulos T, Lagiou P. Cluster of late preterm and term neonates with necrotizing enterocolitis symptomatology: descriptive and case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;20:3329–34.
33. Overman RE, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process? *J Pediatr Surg*. 2019;54(6):1143–6.