



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

TEMA:

Factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde Periodo 2018-2019

AUTOR:

Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
Especialista en Pediatría**

TUTOR:

Dra. Cecilia Massache Young

Guayaquil, Ecuador

4 de Junio del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

CERTIFICACIÓN:

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría.**

TUTOR (A)

F. _____

Dra. Cecilia Edith Massache Young

DIRECTOR DEL PORGRAMA

F. _____

Dra. Linna Betzabeth Vines Balanzategui

Guayaquil, 4 de Junio del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Janine Mariluz Bermúdez Demera**

DECLARO QUE:

El trabajo de Titulación, “Factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde Periodo 2018-2019”, previo a la obtención del título de Especialista en Pediatría, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 4 de Junio del 2021

EL AUTOR (A)

F. _____

Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Janine Mariluz Bermúdez Demera**

Autorizo a la Universidad Católica Santiago de Guayaquil a la publicación en La biblioteca de la institución del trabajo de titulación, **“Factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde Periodo 2018-2019”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 4 de junio del 2021

AUTORA:

F. _____

Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera











REPORTE DE URKUND

Curiginal

Document Information

Analyzed document	JANINE MARILUZ BERMUDEZ DEMERA.docx (D102993047)
Submitted	4/27/2021 7:14:00 AM
Submitted by	
Submitter email	yayigilo@hotmail.com
Similarity	4%
Analysis address	posgrados.medicina.ucsg@analysis.urkund.com

Sources included in the report

W	URL: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/11003/1/CD%20337-%20TORRES%20PINCAY%20 Fetched: 12/17/2020 5:26:14 AM	 1
W	URL: https://www.ipomex.org.mx/lpo/archivos/downloadAttach/571809.web Fetched: 1/24/2021 10:26:08 PM	 1
W	URL: https://core.ac.uk/download/pdf/95054088.pdf Fetched: 3/5/2020 4:43:25 PM	 3
W	URL: https://repositorio.unan.edu.ni/9062/1/98610.pdf Fetched: 4/4/2021 1:58:23 PM	 2
SA	MIRANDA AREVALO SONNIA - EXAMEN COMPLEXIVO.docx Document MIRANDA AREVALO SONNIA - EXAMEN COMPLEXIVO.docx (D78472386)	 2
W	URL: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/32491/1/CD-1780-LINCH%20CA%C3%91IZARE... Fetched: 3/7/2021 5:58:57 PM	 2
W	URL: https://core.ac.uk/download/pdf/249982932.pdf Fetched: 6/3/2020 11:24:08 PM	 1
SA	Karina Sánchez Gilces PARA URKUND.docx Document Karina Sánchez Gilces PARA URKUND.docx (D23318788)	 1
W	URL: http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/7320/1/94T00325.pdf Fetched: 1/14/2021 8:50:32 AM	 3
SA	1434945340_Tesis Dra. Lissette Navarrete Muñoz.docx Document 1434945340_Tesis Dra. Lissette Navarrete Muñoz.docx (D14879054)	 3

Agradecimiento

Agradezco a Dios, por haberme guiado hasta el camino más hermoso que es la Pediatría, por permitirme conocerla y enamorarme de ella.

A mi Tutora de tesis Dra. Cecilia Massache, porque la investigación es un trabajo de equipo y ella con dedicación y paciencia ha guiado mi trabajo de titulación.

A la institución Roberto Gilbert, por brindarme los conocimientos necesarios para mi formación como pediatra, así como permitir el acceso a los datos estadísticos, información clave para mi investigación.

A todos mis maestros de posgrado, por brindarme su sabiduría y experiencia, mostrándome que la pediatría es una especialidad que se basa en el amor.

Dedicatoria

A mi familia y esposo que son el timón de mi vida y en especial a Dios que cuida mis pasos y me abre caminos.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Tribunal de sustentación

f. _____

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

(COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA)

f. _____

Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera

OPONENTE

INDICE DE CONTENIDOS

Agradecimiento	VI
Dedicatoria	VII
Tribunal de sustentación	VIII
Resumen	XIV
Abstract	XVI
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I.....	4
EL PROBLEMA	4
Planteamiento del problema.....	4
Justificación.....	5
Objetivos	6
Hipótesis de la investigación.....	6
CAPITULO II	7
MARCO TEÓRICO	7
Antecedentes	7
Definición de la Enterocolitis Necrotizante	9
Epidemiología	9
Etiología	11
Fisiopatología	11
Patogenia	19
Factores de riesgo.....	19
Factores de riesgo derivados de los cuidados y afecciones prenatales	21
Factores de riesgo propios del neonato	24

Factores de riesgo secundarios del tratamiento del neonato	27
Factores de riesgo derivados de las comorbilidades neonatales	36
Presentación Clínica.....	42
Diagnóstico	45
Diagnóstico diferencial	51
Tratamiento	51
Complicaciones (2,57)	55
Prevención.....	55
CAPITULO III	59
METODOLOGÍA	59
Materiales y métodos	59
Diseño de la investigación	59
Participantes del estudio.....	59
Criterios para la selección de la muestra.....	60
Método de recolección de la información.....	60
Técnicas de recolección de información.....	60
Técnicas de análisis estadístico.....	61
Operacionalización de variables	61
CAPITULO IV	63
RESULTADOS.....	63
DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES	88
RECOMENDACIONES	89
BIBLIOGRAFÍA	90

GLOSARIO	103
ANEXOS	105
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	107

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferencias entre neonatos pretérmino y a término	43
Tabla 2. Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman.....	44
Tabla 3. Clasificación imagenológica de la ECN	49
Tabla 4. Prevención de la ECN.....	58
Tabla 5. Operacionalización de variables.	61
Tabla 6. Variables demográficas.....	64
Tabla 7. Frecuencia de Enterocolitis Necrotizante en la población	65
Tabla 8. Tabla comparativa de características demográficas.....	66
Tabla 9. Distribución por Género.....	66
Tabla 10. Distribución por Edad Gestacional	67
Tabla 11. Distribución por Peso.....	68
Tabla 12. Trofismo de los pacientes con ECN.....	69
Tabla 13. Severidad de la ECN de acuerdo a los Criterios de Bell Modificados	70
Tabla 14. Edad en que se presentó la ECN	71
Tabla 15: Factores de riesgo para desarrollar ECN.	72
Tabla 16. APGAR y ECN	74
Tabla 17. Factores de riesgo para desarrollo de ECN.....	75
Tabla 18. Tamaño de ductus y relación con ECN.....	76
Tabla 19. Mortalidad acumulada.....	78
Tabla 20. Mortalidad de acuerdo al grupo de pacientes.....	79
Tabla 21. Factores de riesgo para mortalidad.	80
Tabla 22. Tiempo de sobrevida.....	82

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población de estudio	63
Figura 2. Variables demográficas	64
Figura 3. Frecuencia de Enterocolitis Necrotizante	65
Figura 4. Género de los pacientes con ECN	66
Figura 5. Edad Gestacional de los pacientes con ECN	67
Figura 6. Peso promedio de los pacientes con ECN	68
Figura 7. Trofismo de los pacientes con ECN	69
Figura 8. Severidad de la ECN.....	70
Figura 9. Edad de presentación de ECN	71
Figura 10. Aumento de alimentación enteral y desarrollo de ECN	77
Figura 11. Mortalidad acumulada	78
Figura 12. Mortalidad en pacientes que desarrollaron ECN	79
Figura 13. Causas de muerte en ECN y no ECN	81
Figura 14. Media de edad de muerte global.....	82

INDICE DE ANEXOS

Anexo A. Secuencia patogénica de la Enterocolitis Necrotizante	105
Anexo B. Patogenia de la Enterocolitis Necrotizante	106

TEMA: “Factores de riesgo que involucran el desarrollo de Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde periodo 2018-2019”

AUTORA: DRA. JANINE MARILUZ BERMÚDEZ DEMERA

TUTORA: DRA. CECILIA EDITH MASSACHE YOUNG

Resumen

Introducción: La enterocolitis necrotizante es una de las patologías más graves que se presentan en el periodo neonatal, afecta predominantemente a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. La patogénesis ha sido relacionada con la interacción de múltiples factores de riesgo que incluyen prematuridad, bajo peso, fenómenos hipóxico-isquémicos, sepsis, tipo de alimentación, uso de antibióticos, transfusiones sanguíneas, entre otros, pero la prematurez es el único factor identificado con significancia estadística.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos ingresados en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2018-2019.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles, en el que se identificaron todos los neonatos pretérmino, con peso menor a 1500 gramos (n=313), atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde entre el 2018 y 2019. Se obtuvo información sobre diagnóstico y procedimientos realizados en el periodo neonatal y se realizó un análisis estadístico con regresión logística para determinar los factores de riesgo más significativos asociados con la ECN.

Resultados: En este trabajo se estudiaron 313 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 161 desarrollaron ECN. Se encontraron asociaciones positivas entre enterocolitis necrotizante y factores de riesgo como: cateterismo umbilical, demostrado en el análisis de regresión logística binaria OR 5.20 IC 95% (1.95-9.14), el cateterismo percutáneo con acceso por vena safena mostró una correlación de riesgo para ECN OR 4.50 IC 95% (2.45-8.29) $p = 0.0001$; la anemia (pero no la transfusión) se vio

relacionada de manera significativa con la probabilidad de desarrollar ECN OR 1.59 IC 95% (1.01-2.5) $p=0.04$; así como la alimentación con leche de fórmula con un OR 2.01 IC 95% (1.23-3.29) $p=0.005$ y la presencia de ductus con un riesgo OR 2.03; mientras que la ventilación mecánica demostró aumentar el riesgo de ECN, pero sin significancia estadística. Por el contrario el sexo, ser pequeño para la edad gestacional, nacer por cesárea, asfixia y la sepsis no fueron factores de riesgo significativos. En contraparte el uso de aminos vasopresoras y la administración de leche materna, mostraron ser un factor protector.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sustentan que el desarrollo de ECN en prematuros es consecuencia de factores potencialmente modificables como son el uso de accesos vasculares entre ellos el cateterismo umbilical y percutáneo con acceso por vena safena, el uso de leche de fórmula, la cantidad administrada y el día de inicio de alimentación, así como comorbilidades propias del neonato como la anemia y la persistencia de ductus arterioso.

PALABRAS CLAVE: enterocolitis necrotizante, factores de riesgo, prematuros, prematuros de bajo peso

TITLE: “Risk factors that involve the development of necrotizing enterocolitis in preterm newborns weighing less than 1500 grams at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital, period 2018-2019”

AUTHOR: Dra. Janine Mariluz Bermúdez Demera

TUTOR: Dra. Cecilia Edith Massache Young

Abstract

Introduction: Necrotizing enterocolitis is one of the most serious pathologies that occurs in the neonatal period, predominantly affects premature newborns with very low birth weight. The pathogenesis has been related to the interaction of multiple risk factors that include prematurity, low weight, hypoxic-ischemic phenomena, sepsis, type of diet, use of antibiotics, blood transfusions, among others, but prematurity is the only factor identified with statistical significance.

Objective: To determine the risk factors that involve the development of necrotizing enterocolitis in preterm newborns weighing less than 1500 grams admitted to the Roberto Gilbert Elizalde Hospital in the 2018-2019 period.

Materials and Methods: A retrospective analytical observational study of cases and controls was carried out, in which all preterm infants, weighing less than 1500 grams (n = 313), treated at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital between 2018 and 2019 were identified. Information was obtained on diagnosis and procedures performed in the postnatal period and a statistical analysis with logistic regression was performed to determine the most significant risk factors associated with NEC.

Results: In this work, 313 patients were studied, who met the inclusion criteria, of which 161 developed NEC. Positive associations were found between necrotizing enterocolitis and risk factors such as: umbilical catheterization, demonstrated in the binary logistic regression analysis OR 5.20 95% CI (1.95-9.14), percutaneous catheterization with access through the saphenous vein showed a risk correlation for NEC OR 4.50 95% CI (2.45-8.29) p = 0.0001; anemia (but not transfusion) was significantly related to the probability

of developing NEC OR 1.59 95% CI (1.01-2.5) $p = 0.04$; as well as feeding with formula milk with an OR 2.01 95% CI (1.23-3.29) $p = 0.005$ and the presence of ductus with a risk OR 2.03; while mechanical ventilation was shown to increase the risk of NEC, but without statistical significance. In contrast, gender, being small for gestational age, being born by cesarean section, asphyxia, and sepsis were not significant risk factors. In contrast, the use of vasopressor amines and the administration of breast milk were shown to be a protective factor.

Conclusions: The results of this study support that the development of NEC in premature infants is a consequence of potentially modifiable factors such as the use of vascular accesses, including umbilical and percutaneous catheterization with access through the saphenous vein, the use of formula milk, the amount administered and the day of initiation of feeding, as well as comorbidities typical of the neonate such as anemia and persistence of the ductus arteriosus.

KEY WORDS: necrotizing enterocolitis, risk factors, premature, preterm underweight

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la patología adquirida más frecuente y grave en el periodo neonatal, caracterizada por la necrosis de la mucosa que podría avanzar perforación del intestinal, sus manifestaciones clínicas son diversas e inespecíficas, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico y la ausencia de tratamiento oportuno.(1)

La incidencia mundial reportada es de 1-3 por cada 1.000 nacidos vivos, su presentación es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento, ocurre en el 85% de los neonatos menores de 1500 gramos o menores de 32 semanas de gestación.(2–4)

Comprende una de las principales causas de mortalidad, con datos reportados entre el 20-50% en neonatos con un peso menor a 1000 gramos y del 10-30% en aquellos con un peso menor a 1500 gramos y el manejo quirúrgico es necesario en el 64.9% de los pacientes (3)

La etiología actualmente no está claramente definida, de acuerdo a los estudios la patogénesis está relacionada a la interacción de múltiples factores de riesgo entre los que se incluyen la prematuridad y/o bajo peso al nacer, fenómenos hipóxico isquémicos asociados con el embarazo, inestabilidad hemodinámica, malformaciones cardiovasculares, sepsis, tipo de alimentación, transfusiones sanguíneas, entre otros.(5)

Datos de la Organización Mundial de Salud (OMS), y el Fondo de Naciones Unidas para la infancia (UNICEF) señalan que alrededor de 35.000 neonatos mueren cada año en América Latina por complicaciones relacionadas con el nacimiento prematuro, 1500 de estos neonatos son de Ecuador, en donde la ECN representa el 2% del total de estas muertes, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos del año 2016 (6)

La literatura médica consultada, señala que en Ecuador, no existen estudios actualizados y específicos sobre los factores de riesgo de Enterocolitis necrotizante en pacientes menores de 1500 gramos; se han realizado 2 estudios en el 2014, uno en la Antigua Maternidad Sotomayor donde el 13% de los pacientes ingresados presentó esta enfermedad, siendo los factores de riesgo mayormente relacionados la pre eclampsia,

infecciones maternas, APGAR bajo, ventilación mecánica y sepsis, pero los resultados fueron poco concluyentes. (7)

En la actualidad el Hospital Roberto Gilbert Elizalde enfrenta uno de los escenarios más graves, ya que al ser una entidad de referencia local en el manejo de neonatos críticos, tiene una alta demanda de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, los mismos que desarrollan complicaciones, entre las cuales la más común es la ECN.

En base a los planteamientos anteriores, la presente investigación se propuso como objeto de estudio determinar los factores de riesgo involucrados el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino que ingresaron al Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2018-2019.

Al ser la ECN una patología asociada a múltiples factores de riesgo, algunos de los cuales se derivan de los cuidados brindados y procedimientos aplicados a los neonatos, con una alta morbi- mortalidad, que genera costos institucionales altos, así como un gran impacto familiar. Los resultados de este estudio son de gran aporte para ampliar y profundizar la comprensión de la epidemiología, identificar oportunamente los factores de riesgo potencialmente modificables propios del establecimiento de salud investigado, lo que permitirá intervenir de manera temprana para reducir los riesgos de ECN, así como buscar nuevas estrategias encaminadas a disminuir la incidencia, riesgo de complicaciones y mortalidad de esta enfermedad.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una patología muy frecuente en las unidades neonatales y potencialmente mortal. Durante las últimas décadas hay poco progreso en cuanto a su prevención y tratamiento, con aumento en la incidencia que se sitúa en 1-3 por cada 1000 nacidos vivos y representa del 1-7% de los ingresos en las terapias neonatales; esto podría ser secundario a que no hay una definición clara de la enfermedad (3), ya que los criterios de Bell tienen limitaciones significativas, además que tiene diferentes entidades que contribuyen a su desarrollo.

Con el paso de los años se han realizado estudios para identificar los factores de riesgo clínicos y no clínicos pero el valor pronóstico no está claro, haciendo muy difícil predecirla.

En la actualidad, el Hospital Roberto Gilbert Elizalde es una entidad sanitaria de referencia nacional con 90 camas en la unidad de Intensivos neonatales, que atendió durante los años 2018-2019 un aproximado de 18.308 nacimientos, de los cuales 2.283 fueron prematuros, lo que representa el 30% de los neonatos hospitalizados, que de acuerdo a la literatura son los más propensos a padecer de enterocolitis necrotizante entre otras patologías complejas.

Es por ello que en este trabajo se pretende identificar factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el periodo 2018-2019, mediante la evaluación de historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y posterior análisis de los resultados, en búsqueda de evidencia significativa de la asociación de dichos factores con la aparición de esta patología, los resultados de esta investigación permitirán crear nuevas estrategias para el manejo de pacientes con alto riesgo de padecer esta entidad.

Justificación

La estadística del Hospital Roberto Gilbert Elizalde expone que anualmente se reciben una media de 8000 neonatos, de los cuales 12 de cada 100 recién nacidos son prematuros y un 30% presentan ECN durante su hospitalización, lo que una representa una alta morbimortalidad y altos costos institucionales, datos que son alarmantes debido a que esta casa de salud es parte del Complejo Hospitalario Alejandro Mann (CHAM), que sirve como referencia a nivel nacional para el manejo de embarazos de alto riesgo y por consiguiente neonatos críticos.

El desarrollo de esta investigación se justifica ya que será de gran aporte a la base de datos del hospital y base para futuras investigaciones, ayudándonos a comprender de forma particular la epidemiología en esta institución, así como la identificación de los factores de riesgo independientes con valor pronóstico y la mortalidad de una enfermedad tan compleja, esto permitirá en el futuro dar un nuevo enfoque en el manejo de neonatos de alto riesgo, creando estrategias para minimizar la exposición a factores que pueden ser modificables, disminuyendo así la incidencia, complicaciones y muertes provocadas por la Enterocolitis Necrotizante.

Para realizar esta investigación se contó con material bibliográfico, estadístico y recursos humanos, necesarios para su desarrollo y ejecución.

Objetivos

Objetivo General

Determinar los factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretermino con peso menor a 1500 gramos ingresados en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2018-2019.

Objetivos específicos

- Describir la distribución demográfica de la enterocolitis en recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2018-2019.
- Identificar los factores de riesgo y determinar su asociación con la aparición de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérmino menores de 1500 gramos.
- Establecer la mortalidad de los neonatos pretérmino menores de 1500 gramos que presentaron Enterocolitis Necrotizante.

Hipótesis de la investigación

H0: El género, Trofismo, vía de nacimiento, tipo de alimentación, anemia, transfusión sanguínea, sepsis, asfixia perinatal, cateterización de vasos umbilicales, presencia de ductus arterioso, **NO aumentan el riesgo para ECN.**

H1: El género, Trofismo, vía de nacimiento, tipo de alimentación, anemia, transfusión sanguínea, sepsis, asfixia perinatal, cateterización de vasos umbilicales, presencia de ductus arterioso, **aumentan el riesgo para ECN.**

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

La enterocolitis necrotizante es un trastorno intestinal inflamatorio que se da principalmente en prematuros, caracterizado por un daño variable en el intestino a diferentes escalas, que va desde lesiones en la mucosa hasta complicaciones más graves como necrosis y perforación intestinal (8).

Ha sido estudiada durante los últimos 40 años, pero aun su etiología es poco entendida y se considera de origen multifactorial y muy complejo, a pesar de ello se han identificado tres factores de riesgo principales para la génesis de la misma entre los cuales figuran la prematuridad, colonización bacteriana y la alimentación con fórmula. (9)

En este contexto, se citan algunos trabajos de importancia que han realizado aportes relevantes sobre la enterocolitis a lo largo de los años.

Un estudio extenso realizado en Italia en el 2008, sobre riesgos nutricionales y no nutricionales para enterocolitis necrotizante en 2035 neonatos de muy bajo peso al nacer, de 14 unidades, reportaron una incidencia de 3.1%, de los cuales el 1.1% recibió tratamiento quirúrgico; la sepsis de inicio tardío, el CPAP (Presión positiva continua de las vías respiratorias), ventilación mecánica y la presencia de conducto arterioso, se asociaron con mayor riesgo de ECN, mientras que el tratamiento con surfactante se determinó como factor protector. (10)

Escalona (3), en su estudio sobre enterocolitis, reporta una incidencia es del 6-7%, resalta que esta patología es de origen multifactorial, que predomina en neonatos de bajo peso y lo relaciona fuertemente con el inadecuado control prenatal, refiere que la creciente incidencia se debe a la clínica inespecífica, que lleva a un diagnóstico tardío, aumento de las complicaciones y de forma consecuente alta mortalidad.

Maza (11), en su investigación sobre incidencia y factores de riesgo para enterocolitis necrotizante, realizada en el 2015 en el Hospital Isidro Ayora, tomó como población a 442 neonatos, los resultados mostraron que el 17% de la población estudiada presentó

ECN, y los factores de riesgo mayormente relacionados fueron: distrés respiratorio (88.23%), prematuridad (58.82%), peso bajo al nacer (54.9%), género masculino (52.9%), alimentación con fórmula láctea (77.05%).

Otro estudio en búsqueda de los factores de riesgo realizado en Ecuador en el año 2015, por Moreno (7), en las unidades neonatales del Hospital Enrique C. Sotomayor, en una población de 572 neonatos, reportó que el 42.7% eran prematuros extremos, el 44% fueron neonatos de muy bajo peso al nacer, dentro de los factores post natales el 54% tuvo APGAR menor a 5 a los 5 minutos, el 34% recibió CPAP, el 26% presentó síndrome de distrés respiratorio y sepsis, con un 12% de complicaciones.

En una revisión sistemática de estudios pronósticos sobre factores de riesgo de enterocolitis, se incluyeron 14 estudios, se encontró 2 estudios, que reportaron el bajo peso al nacer, la prematuridad extrema, ventilación asistida, ruptura prematura de membranas, sepsis, inestabilidad hemodinámica como factores de riesgo significativos, mientras que la terapia con surfactante dio resultados contradictorios, y la cesárea se reportó como menor riesgo, concluyeron que la mayoría de los estudios fueron heterogéneos y de calidad limitada, por lo que es necesaria una investigación de pronóstico de alta calidad para establecer los valores predictivos de estos factores (12).

Un estudio de casos y controles publicado en el 2018, por Núñez y colaboradores (13), realizado en Madrid, evaluó los factores de riesgo materno-fetal (fiebre, corioamnionitis, cultivos recto vaginales, sufrimiento intrauterino) y neonatales (edad gestacional, umbilicales, sepsis, nutrición y probióticos, uso de antibiótico y fúngico), en 500 neonatos, de los cuales 44 presentaron ECN, en el análisis univariante ninguno de los factores de riesgo materno se relacionó con el desarrollo de esta patología, no hubo diferencias significativas en los RN que recibieron alimentación enteral o probióticos, pero el sufrimiento fetal y la sepsis precoz sí tuvieron una relación significativa con una $p < 0.0001$.

Por último, se destaca una investigación realizada por Bracho-Blanchet et al. (14), cuyo objetivo fue conocer los factores asociados a mortalidad en pacientes con enterocolitis necrotizante, los resultados obtenidos evidenciaron que los neonatos fallecidos, presentaron una cifra de plaquetas significativamente menor, con respecto a los

sobrevivientes; los factores asociados con significancia estadística fueron anemia, estadio III de la enfermedad, tratamiento quirúrgico, necrosis o perforación intestinal, complicaciones entre ellas coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica.

Definición de la Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis Necrotizante (ECN), se mencionó por primera vez en la literatura europea en los años cincuenta, cuando Schmid y Quaiser describieron un cuadro clínico que provocó la muerte a niños con la presencia de lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal, sin embargo no fue sino hasta 1960, cuadro Barlow presentó una serie de 64 pacientes con esta patología. (15)

La ECN es considerada como síndrome gastrointestinal y sistémico cuya vía final es la necrosis de la pared intestinal, comprende síntomas variados y comunes con otras enfermedades, entre los cuales tenemos distensión abdominal, poca tolerancia alimentaria, residuos gástricos, vómitos, diarrea, sangrado intestinal, manifestaciones respiratorias (apneas), letargia, distermia y en casos graves acidosis metabólica, cuadros de sepsis, coagulación intravascular diseminada, perforación intestinal y choque que puede llevar a la muerte. (16)

La etiología de esta enfermedad aún no ha sido establecida con certeza, sin embargo la mayoría de autores están de acuerdo en que esta patología es el resultado final de un proceso multifactorial en un huésped predispuesto.

Epidemiología

La incidencia mundial de ECN de acuerdo a la literatura es de 1 por cada 1.000 nacidos vivos. (2,3)

Diversos estudios muestran que la aparición de ECN es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, se presenta en un 5- 15% de los neonatos a término y en un 85% de los neonatos menores de 1500 gramos y menores de 32 semanas de gestación, de los cuales el 11-15% tienen un peso menor a 1000 gramos. La edad gestacional media de presentación oscila alrededor de las 31 semanas de edad gestacional, con un peso promedio de 1460 gramos (2,3)

La incidencia varía significativamente según el país y la unidad de cuidados intensivos, estudios multicéntricos, realizados en tres continentes (América, Oceanía y Europa), establecen una incidencia de hasta el 13% entre los RNP (recién nacido prematuro) menores de 33 semanas y con un peso menor a 2.500 gramos y del 7% en los neonatos con peso entre 500 – 1500 gramo; otros países como Japón reportan una incidencia del 2%, Hong Kong 2.8%, Malasia 8% en este mismo grupo. (17)

La red NEOCOSUR integrada por 21 Unidades Neonatales de Latinoamérica (Argentina, Chile, Uruguay, Perú, Paraguay), reportan una incidencia de 11% en el mismo intervalo de peso (500-1500 gr). (17)

Diversos factores inciden en la variabilidad geográfica de la presentación de ECN a nivel mundial, entre los cuales se incluyen la supervivencia de los prematuros extremos, el nivel del centro de atención, criterios diagnósticos, características poblacionales.

La incidencia es difícil de estimar debido a la inexactitud en el diagnóstico, ya que bases de datos antiguas contienen otras entidades con manifestaciones clínicas similares que han sido etiquetadas como enterocolitis, entre las que se encuentran la perforación intestinal espontánea (PIE) y la necrosis intestinal secundaria a cardiopatía congénita y policitemia. Por tal motivo en los estudios más recientes, se está tratando de eliminar estas entidades en su análisis. (18,19)

La mortalidad de la ECN, oscila entre el 9%- 28% y puede alcanzar hasta un 50% en estadios avanzados de la enfermedad e incluso aumentar al 60% en los casos que ameritan tratamiento quirúrgico. Depende de factores exclusivos de cada lactante, por lo que está íntimamente relacionada con la edad gestacional y el peso, se informa una mortalidad del 10-30% en aquellos con peso menor a 1500 gr, del 35-50% en los menores de 1000 gr y hasta del 100% en aquellos con peso menor a 750 gramos. (5,19,20)

La mortalidad ha sido asociada además a factores como partos múltiples, cuidados prenatales escasos, sexo masculino, bajo peso al nacer de acuerdo a un estudio realizado en Florida recopilado entre los años 2007-2015. (5,19,20)

La red de investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) en EEUU, indica que la ECN fue la principal

causa de mortalidad entre los 26-60 días de vida en neonatos de menos de 29 semanas y representó una causa importante de mortalidad entre los 15-90 días. (18)

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el riesgo de nacimientos prematuros en el Ecuador es del 5.1%. La población ecuatoriana actualmente es de 17 millones, con un número de nacidos vivos de 300.000. Los neonatos pretérmino de muy bajo peso (menores de 1500 gr.) representan el 1% del total de nacimientos y contribuyen con un 40% de la mortalidad infantil; según el Instituto Nacional de Estadística y Censos del año 2016, se estima que el 2% del total de muertes en los niños menores de 1 año corresponden a la ECN. (6,21)

En Guayaquil, el CHAM conformado por el Hospital Roberto Gilbert y la Maternidad Alfredo Paulson, que brindan la cobertura materno infantil más grande en Ecuador, recibió en los años 2018-2019 un aproximado de 18.308 nacidos vivos. En este mismo periodo de tiempo en el Hospital Roberto Gilbert fueron hospitalizados 2.283 prematuros, de los cuales el 13% corresponde a prematuros de muy bajo peso y el 50% de estos desarrollaron ECN.

Etiología

La etiología de esta enfermedad es muy controversial y no está descrita claramente, ya que una definición precisa es difícil de lograr.

La mayoría de estudios coinciden que es el producto final de diferentes vías, en las que interactúan la prematuridad, la alimentación con fórmula e isquemia; se presenta una secuencia patogénica compleja que conduce a la activación de una cascada inflamatoria para iniciar el daño intestinal, que se presenta con edema y ulceración de la mucosa, acompañado de sobreinfección de la pared ulcerada, que determinan la acumulación intramural de gases, progresando a necrosis transmural, gangrena y la perforación intestinal en múltiples sitios, con la consecuente peritonitis. (17)

Fisiopatología

En la actualidad se han descrito una infinidad de teorías que intentan explicar los diferentes mecanismos y vías por las que se produce la ECN. Se considera que la predisposición de los prematuros a desarrollar ECN, en gran medida se debe a la falta de

desarrollo de funciones clave como son: la inmadurez barrera intestinal, motilidad, inmunidad, regulación circulatoria, sumado a factores perinatales como la lesión hipóxico isquémica, colonización bacteriana patógena y tipo de alimentación. (22)

Los factores que contribuyen en la secuencia patogénica se pueden clasificar como factores que incitan, promueven y permiten la enfermedad.

- Los factores que **incitan** a la ECN pueden hacerlo a través de una lesión en la barrera intestinal que resulta de la disminución de la perfusión intestinal o después de un daño directo al revestimiento mucoso por metabolitos bacterianos, toxinas o alimentos (fórmulas lácteas).
- La fórmula láctea o el uso de antibióticos resultan en disbiosis o condiciones de sobre crecimiento bacteriano que **promueven** la enfermedad.
- Como último punto las circunstancias únicas de cada neonato como son la prematuridad, cardiopatías, sepsis, son las que **permiten** que se desarrolle la enfermedad, estos eventos desencadenantes pueden actuar de forma aislada o en conjunto, no es necesario que todos estén presentes simultáneamente (Anexo A) (5,23)

De acuerdo a lo antes explicado, a continuación se detallaran diferentes aspectos de la etiopatogenia de la enterocolitis necrotizante

Prematurez

De acuerdo a la OMS (21) se considera prematuro a todo neonato que haya nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación, los cuales se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional:

- Prematuro extremos: neonatos de menos de 28 semanas
- Muy prematuros: neonatos de 28-31 semanas
- Prematuros moderados : neonatos de 32 – 33 semanas
- Prematuros tardíos o maduros: neonatos de 34-36 semanas

La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, llevó a utilizar el peso al nacer como parámetro de referencia para clasificar al recién nacido como: (24)

- Bajo peso al nacer: neonato con peso 1500- 2500 gramos
- Muy bajo peso al nacer: neonato con peso entre 1000-1499 gramos
- Extremo bajo peso al nacer: neonato con peso inferior a 1000 gramos.

Al establecer una relación entre los parámetros de peso y edad gestacional, se pudo subdividir a esta población de prematuros en:

- Peso elevado para la edad gestacional: peso corporal mayor al percentil 90 de la distribución de los pesos correspondientes a la edad gestacional
- Peso adecuado para la edad gestacional: peso corporal entre el percentil 10-90 de la distribución de los pesos correspondientes a la edad gestacional
- Pequeño para la edad gestacional: peso inferior a percentil 10 para la edad gestacional. (25,26)

De acuerdo a estudios realizados mientras menor es la edad gestacional, más tardía será la aparición de la enfermedad, es por eso que en los neonatos prematuros el tiempo promedio de aparición es de 2-4 semanas, mientras que en los recién nacidos a término se dará en los primeros días de vida. (18)

Inmadurez de la función de la Barrera intestinal

La barrera intestinal es el conjunto anatómico y funcional que regulan el paso de diferentes moléculas, nutrientes, toxinas y microorganismos desde la luz del intestino al torrente sanguíneo o linfático. Los componentes principales son: la integridad de las uniones estrechas, la peristalsis, la secreción de moco e inmunoglobulina A. En los neonatos pretermino, los componentes y los mecanismos de la barrera no están totalmente maduros. (22,27,28).

Las uniones estrechas de los enterocitos aparecen en la décima semana de vida, sin embargo la función de la barrera intestinal se desarrolla a partir de la semana 26 y alcanza su madurez al final de la gestación, por tal motivo los prematuros no pueden controlar efectivamente el flujo de iones, ni el paso de gérmenes patógenos. (18,20,28).

La secreción de mucina actúa como capa protectora, promueve la unión del moco con las bacterias, lo que posibilita el barrido de las mismas; pero en el prematuro la capa de moco

es muy delgada y permeable, permite la adhesión de bacterias y potencial ruptura de la barrera, esto predispone al daño intestinal y consecuente desarrollo de ECN (2,29).

La inmunoglobulina A (IgA), es sintetizada por los plasmocitos de la lámina propia, se secreta también a nivel biliar y por la leche materna; tiene como función de controlar la colonización epitelial de microorganismos y prohíbe la absorción de antígenos patógenos. La falta de IgA puede estar implicada en el desarrollo de ECN sobretodo en los neonatos alimentados con fórmula, aunque en un reciente metaanálisis Cochrane que evaluó 3 estudios, en los que se administró vía oral IgA – IgG, se concluyó que la administración de IgA no previene la ECN.(22,29,30)

Las células de Paneth, que son enterocitos especializados ubicados en el fondo de las criptas del intestino delgado, cumplen la función de producir fosfolipasa A2, lisozima, alfa defensina, angiogelinas, TNF e IL-17, sustancias que intervienen en la reparación intestinal, promueven el desarrollo de la microbiota y controlan la distribución de las poblaciones bacterianas. En un estudio realizado en piezas quirúrgicas de neonatos con ECN, se demostró que en los prematuros menores de 24 semanas el número de células de Paneth y la expresión de alfa defensinas eran menores. (18,31)

Óxido nítrico (ON), su excesiva producción que provoca vasodilatación excesiva, fallas en la barrera, inflamación, promueve la traslocación bacteriana, daño mitocondrial y disminución del reclutamiento de los leucocitos al endotelio; forma peroxinitrito que induce la apoptosis de los enterocitos, por lo que se asocia con un aumento de la susceptibilidad de los neonatos a presentar ECN. En un estudio murino se demostró que la suplementación con nitrito y nitrato de sodio derivado de leche materna, administrado a cachorros alimentados con fórmula, restauró la perfusión intestinal y redujo la gravedad de ECN (18,20).

Motilidad y capacidad digestiva

Estudios realizados en fetos de animales y humanos, demuestran que la motilidad intestinal inicia en el segundo trimestre y alcanza cierto grado de madurez a lo largo del tercer trimestre de gestación.

En los prematuros la motilidad es anormal e inmadura, esto puede revertirse en respuesta al inicio de la alimentación enteral temprana, pero situaciones que causan isquemia como la asfixia-hipoxia antenatal /postnatal, podrían causar retraso en la maduración adquirida. (2,27,32)

El síndrome de hipo motilidad, causa retraso en el vaciamiento gástrico, altera la capacidad de absorción intestinal de carbohidratos y grasas, de este modo las moléculas parcialmente digeridas contribuyen a la lesión intestinal, ya que inducen la proliferación bacteriana, aumento la permeabilidad y posterior daño de la mucosa. (2,27,32)

Inmadurez de la circulación enteral

La lesión hipoxico – isquémica desempeña un rol importantísimo en el desarrollo de la ECN como se demostró en los primeros modelos experimentales en animales.

Cuando el organismo se enfrenta a algún tipo de injuria (prenatal, perinatal o posnatal) como ocurre en las cardiopatías, situaciones de inestabilidad hemodinámica, ciertos tratamientos (uso de indometacina, ibuprofeno o exanguinotransfusión), responde mediante un mecanismo denominado “circuito de ahorro”, que prioriza la perfusión de órganos diana (cerebro y corazón), por encima del intestino y riñón; pero en los neonatos este sistema de autorregulación vascular se encuentra inmaduro lo que promueve la aparición de lesiones hipóxico- isquémicas a nivel intestinal.(22)

A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasoconstricción y vasodilatación mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 respectivamente, pero en el neonato inmaduro al presentarse una injuria este equilibrio se pierde y ocasiona isquemia mesentérica selectiva y daño celular. (2)

Desarrollo anormal del ecosistema intestinal o disbiosis

La microflora intestinal se sitúa principalmente en el colon e íleon distal, consiste en más de 10¹³ microorganismos y 500 especies (microbioma), que mantienen una relación de mutualismo lo que promueve los procesos de angiogénesis, inmunidad y nutrición. (2,33,34)

Estudios recientes han utilizado la secuenciación de ARN 16S en muestras de heces, para definir cuál es la secuencia de colonización normal en el prematuro, se obtuvo ADN microbiano lo que sugiere que la formación de la microbiota puede originarse in útero, progresar en el canal de parto y evolucionar después del nacimiento.(18,30)

En un investigación realizada por La Rosa (35) se evaluó las heces de 58 recién nacidos entre 23-33 semanas de gestación, demostró que la microbiota progresa desde Bacilli a Gamma proteobacterias y Clostridia y a las 33-36 semanas el intestino está colonizado por anaerobios.

Se ha demostrado que el microbioma del neonato depende de la microbiota materna, el tipo de parto y del ambiente en el que está inmerso después del nacimiento (nutrición enteral/parenteral, uso de catéteres y tubos de alimentación, uso de antibióticos empíricos e inhibidores de la acidez gástrica), por lo cual la flora del prematuro que vive en la UCIN será diferente a la del recién nacido que reside en su entorno familiar.(18)

De acuerdo al tipo de leche, el tracto gastrointestinal del neonato puede estar colonizado por diferentes bacterias: en los alimentados con pecho materno predominan los lactobacilos y bifidobacterias; mientras que en los alimentados con fórmula maternizada las enterobacterias, gram negativos y positivos son los más frecuentes. (22,36)

Los antibióticos utilizados en la atención estándar de los neonatos, se han asociado a un mayor riesgo de ECN. Varios estudios retrospectivos demostraron que en los recién nacidos que recibieron tratamiento por más de 10 días, se incrementó hasta 3 veces el riesgo de desarrollar ECN, sepsis y muerte, secundario a la proliferación de Enterobacter. Otros medicamentos como los inhibidores de la acidez (omeprazol, ranitidina), también alteran la microbiota y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas (37)

No se comprende bien el mecanismo mediante el cual el microbioma afecta la salud intestinal. Los estudios en animales sugieren que la exposición del sistema inmunológico inmaduro del prematuro al microbioma intestinal anormal conduce a una activación de los receptores TLR4 por parte de los lipopolisacáridos de la membrana bacteriana, iniciando una cascada inflamatoria que provoca ruptura de la mucosa inmadura, vasoconstricción, y posterior necrosis. (18)

Las bacterias comúnmente aisladas en ECN son E. coli, Klebsiella, Enterobacter, S. epidermidis, Pseudomona, Serratia, Clostridium sp, aunque también se han aislado Fusobacterium, Bacteroides y Firmicutes (Clostridium conglomerado o perfringens) pero son menos frecuentes. La mayoría de casos de ECN están asociados a más de un patógeno. (2,17,22)

Un metaanálisis reciente apoya el concepto de un cambio disbiótico previo al inicio de ECN y corresponde a un aumento de Proteobacterias y una disminución de Firmicutes y Bacteroides. En una revisión realizada por Bazacliu (18), se demostró la asociación entre el desarrollo temprano de ECN y el aumento de Clostridium perfringens, butyricum y Clostridia, mientras que el aumento de E. coli, Shigella y Klebsiella asociaba con la presentación tardía de la misma enfermedad.

Inmadurez de la inmunidad innata

Existen diversas hipótesis que plantean, que un sistema inmunológico inmaduro al ser estimulado, pierde el frágil equilibrio entre sus componentes pro y anti-inflamatorios, lo que provoca una respuesta inflamatoria excesiva que se vuelve perjudicial y peligrosa para el huésped, postura que ha sido catalogada como una de las principales causas del desarrollo de ECN. (18)

Se han investigado ciertos componentes del sistema inmunitario innato, por su posible papel en la patogenia de la ECN, entre los que se encuentran células, inmunoglobulinas y mediadores inflamatorios.

- **IgA secretora:** controla la colonización epitelial de microorganismos y prohíbe la absorción de antígenos patógenos. (18,31)
- **Receptores tipo Toll (TLR):** en circunstancias normales los TLR ayudan a mantener la integridad de la barrera intestinal / uniones estrechas, promueven la proliferación de células epiteliales, IgA y la producción de péptidos antimicrobianos.

Existen más de 10 TLR, de los cuales el TLR4 es el más relacionado con la patogénesis de la ECN, ya que al ser activado por los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias, inicia la cascada inflamatoria, inhibe la reparación intestinal y favorece la apoptosis; mientras que el TLR9 inhibe la respuesta pro inflamatoria y crea un estado de tolerancia. (2,38)

- **Los mediadores inflamatorios:** los mediadores inflamatorios que intervienen en la patogénesis de la ECN son las interleucinas (1, 6, 8, 10, 12, 18), factor activador plaquetario (PAF), factor de necrosis tumoral (TNF). Maheshwari demostró que niveles más bajos de IL2 y altos de IL8 se asociaron a ECN, además encontró niveles elevados de IL 1B, IL6, IL10 después del inicio de la enfermedad. (29,39)

El PAF es un fosfolípido endógeno producido por células endoteliales, plaquetas, células inflamatorias y bacterias como E. coli; este agente altera el citoesqueleto del epitelio intestinal, aumenta la permeabilidad intestinal, con lo que favorece la traslocación bacteriana. (27)

El TNF interviene en el proceso inflamatorio, porque induce la adhesión de leucocitos al endotelio, activa a los polimorfonucleares (PMN) y favorece la producción de citoquinas. (18,31)

Ante un daño potencial se liberan sustancias mediadoras y quimiotáxicas, las células epiteliales provocan una respuesta exagerada por parte de los PRR al reconocer a los MAMP, se produce PAF, esto induce una gran cascada inflamatoria que se manifiesta con edema, necrosis y hemorragia, lo que permite la entrada de gérmenes oportunistas que normalmente no atraviesan la barrera intestinal y ocasiona mayor respuesta inflamatoria, este mecanismo es el que caracteriza a la ECN, (2).

Si bien la excesiva respuesta es uno de los mecanismos en juego, también la reducción del señalamiento inflamatorio condiciona la traslocación bacteriana, por lo tanto el bienestar del huésped depende de un balance entre la actividad inflamatoria y los mecanismos que la bloquean.

Patogenia

La patogenia sigue siendo poco entendida, aunque es una enfermedad ampliamente estudiada. Existen teorías disponibles, pero no explican satisfactoriamente el espectro de manifestaciones observadas en la ECN.

Lo más probable es que la ECN resulte de una interacción compleja entre los factores que causan daño a la mucosa tales como: alteración de la microbiota intestinal, disminución de la perfusión tisular y aumento de proteínas en la luz del intestino, en un individuo con inmadurez intestinal, lo que genera una respuesta inmune aumentada(2,22).

La hiper reacción celular epitelial del intestino inmaduro y la activación de receptores TLR2, TLR4, alteran la integridad de la barrera intestinal, provocan la disrupción y apoptosis del enterocito, aumentan la permeabilidad intestinal y la traslocación bacteriana, lo que permite el paso de LPS, FAP a la submucosa y la liberación de mediadores inflamatorios (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos y tromboxanos), que produce inflamación transmural del intestino delgado y grueso, disfunción micro circulatoria, liberación de endotelina 1, que llevará a la isquemia y necrosis de la mucosa (Anexo B) (2,9,22,40–42)

Factores de riesgo

En la literatura internacional existen múltiples publicaciones, que buscan identificar los principales factores de riesgo tanto demográficos y/o clínicos que influyen en el desarrollo de ECN. La prematuridad y el bajo peso al nacer han sido considerados como los principales, pero la prematurez es el único factor de riesgo con asociación estadísticamente significativa.

De manera general se señalan algunos factores de riesgo de ECN: (5)

- Prematuridad
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)
- Bajo peso al nacer

- Fenómenos de Isquemia – Hipoxia: entre los que destacan asfixia perinatal, alteraciones hemodinámicas, cardiopatías
- APGAR bajo al nacimiento
- Alimentación enteral: tipo, volumen, etc
- Secundaria a procedimientos: cateterismo umbilical arterial y venoso, vías percutáneas, neumotórax.
- Tratamientos: uso prolongado de ventilador o CPAP, transfusiones sanguíneas, exanguinotransfusión
- Hematológicas: anemia, policitemia, leucopenia.
- Respiratorias: Enfermedad de membrana hialina.
- Cardiológicas: cardiopatías, PDA
- Hemodinámicas: hipotensión
- Gastrointestinales: gastrosquisis, variación de la microbiota o también conocida como disbiosis, tipo de alimentación, diarreas, alergia a la proteína de la leche de vaca.
- Neurológicas: Hemorragia intraventricular (HIV)
- Infecciosas: sepsis, maternas (corioamnionitis, ruptura prematura de membranas)
- Acidosis metabólica
- Estrés perinatal
- Uso de drogas: indometacina, bloqueadores de los receptores H2, cocaína
- Otras: anomalías cromosómicas, hipotiroidismo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de ECN son muchos y varían de acuerdo el medio en el que se desarrolló el neonato previo al nacimiento, las características propias del recién nacido, comorbilidades y principalmente del tratamiento y los cuidados brindados al neonato en su vida post natal.

Factores de riesgo derivados de los cuidados y afecciones prenatales

1. Infección materna y uso de antibióticos antenatales

Se ha asociado a la infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis como factores de riesgo para ECN, aunque existen estudios que no muestran una asociación significativa.

La exposición materna a antibióticos de amplio espectro (de forma prolongada), puede provocar alteración de la flora nativa del neonato, y predisponerlo a que presente ECN. Existen estudios que relacionan a exposición a amoxicilina-ácido clavulánico con la ECN. (37,43)

En contraparte un análisis de AMETA realizado en el 2013, mostró un menor riesgo para ECN en madres con corioamnionitis tratadas con un ciclo corto de antibiótico, se especula que esto podría ser resultado de una transferencia acelerada de inmunoglobulinas al feto, lo que a su vez contribuye a la modulación de la respuesta inflamatoria intestinal en el neonato. (44)

En un estudio realizado en Malasia en 31 terapias neonatales, se evaluaron los factores de riesgo maternos e intraparto de neonatos con peso menor a 1500 gramos, el análisis univariado solo mostró diferencias significativas entre los lactantes cuyas madres recibieron antibióticos intraparto. (45)

2. Sufrimiento fetal:

Una situación de hipoxia-isquemia asociada a la inmadurez de la regulación del sistema circulatorio intestinal, genera un desbalance en la producción de óxido nítrico, lo que estimula la cascada inflamatoria con el consecuente daño vascular en áreas localizadas de la mucosa intestinal, isquemia y necrosis.

En un estudio se observó que los neonatos menores de 2000 gr. con sufrimiento fetal y ecografías que reportaban ausencia o inversión del flujo diastólico de la arterial umbilical, eran más propensos a presentar ECN en la periodo neonatal. (p: <0.001). (46)

La hipertensión materna provoca disfunción placentaria y consecuentemente situaciones de isquemia e hipoxia neonatal. Un estudio prospectivo concluyó que la hipertensión materna es un factor independiente para el desarrollo de ECN en pacientes con peso menor a 1500 gramos.(32)

Un estudio realizado en España en el 2018 reportó que de los factores maternos sólo la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis (OR 3.04-IC 95%), dentro de los factores de riesgo perinatales sólo el sufrimiento fetal se comportó como factor de riesgo (OR 1.99, IC 95%) (13)

3. Ausencia de esteroides prenatales:

Se ha comprobado desde hace años que el uso de esteroides prenatal, es eficaz para inducir la maduración pulmonar, además se ha demostrado que promueven la maduración de la mucosa intestinal y micro-vellosidades, estimula la producción de enzimas (sacarasa y maltasa) y desarrolla la bomba de Na/K ATPasa que son estructuras importantes de la barrera intestinal. (46)

En un estudio se observó que de los neonatos que recibieron corticoides, sólo el 2% presentó ECN en comparación con el 7% que no recibió (46). Una investigación realizada en Malasia en el 2012, mostró la importancia de promover el uso de esteroides prenatales en los embarazos de alto riesgo para ayudar a reducir la incidencia de SDR grave y en consecuencia de ECN.(45)

4. Consumo de drogas en el embarazo:

El consumo de drogas se encuentra relacionado con la génesis de ECN, ya que el intestino posee una gran cantidad de receptores para ciertas sustancias estimulantes que influyen en la actividad motora y perfusión del intestino.

Se sabe que la morfina provoca disminución de la función motora del intestino.

La cocaína puede causar hipoxia prenatal generalizada, ya que su efecto alfa adrenérgico genera gran vasoconstricción materna con disminución del flujo sanguíneo uterino, a nivel neonatal esto provoca un aumento de la resistencia vascular mesentérica con daño intestinal selectivo sin mecanismo auto regulador, situación que favorece a la aparición de enterocolitis. (32,46)

Se realizaron estudios en ratas gestantes expuestas a cocaína, donde se encontró niveles aumentados de norepinefrina y disminución del flujo sanguíneo, en las crías se observó intestinos con hallazgos de ECN, lo que sustenta la teoría antes expuesta. (32,46)

El consumo de cocaína puede ir acompañado de abuso de otras sustancias como son el tabaco, alcohol, marihuana lo cual aumenta el riesgo de prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso que son factores relacionados con el desarrollo de ECN.

- Tabaco: la nicotina y otras sustancias contenidas en el cigarrillo pueden conducir al desarrollo de lesiones micro vasculares que pueden provocar ECN.
- Marihuana: puede llevar a la disminución del flujo mesentérico del neonato.

5. Vía de nacimiento

Durante el parto vaginal se espera que la colonización del intestino del lactante sea el resultado de la exposición a la flora vaginal e intestinal materna, pero al nacer por medio de cesárea se ha observado una menor diversidad en la microbiota del recién nacido que puede predisponer a la aparición de ECN. (44)

En un estudio realizado en Suecia la cesárea se asoció con una mayor incidencia de ECN (57% de los casos) (44). En contraparte en una revisión sistemática realizada en el 2017, se concluyó que la cesárea constituye un efecto protector frente el desarrollo de ECN, esto fue relacionado a un menor estrés durante el parto, aunque podría haber un sesgo de selección en estos estudios. (12)

Factores de riesgo propios del neonato

1. Prematuridad:

Los lactantes prematuros son sin duda los más vulnerables, es por tanto que la prematuridad es el factor de riesgo aislado más significativo para desarrollar ECN y el único con significancia estadística en la mayoría de los estudios.

Existe una relación inversa entre la edad gestacional y el riesgo de desarrollar ECN, se ha identificado que la inmadurez intestinal es la que impide el desarrollo normal de los mecanismos de defensa, influye en el desarrollo de la vasculatura y provoca cambios en el microbioma y la vía inflamatoria. (22,40)

El intestino fetal es estructuralmente maduro a las 19 semanas, pero la funcionalidad necesita de un impulso antigénico de origen bacteriano para completar su maduración. Se ha observado que en los neonatos menores de 32 semanas existe un déficit de TNF, interleucinas 6-7 y disminución de las inmunoglobulinas, lo que provoca un desequilibrio entre los factores pro y antiinflamatorios cuando el recién nacido se expone a nueva flora bacteriana al nacer. (22,40)

En un estudio realizado en EEUU desde el 2009- 2016, se demostró que existía una relación inversa entre la edad gestacional y la presencia de ECN, con una edad promedio de 29-33 semanas de gestación y una incidencia de ECN del 7% en el mismo rango de edad. (47).

Otro estudio realizado en el 2012 en Malasia, reportó una mortalidad mayor en los pacientes con ECN que tenían menor edad al nacer: 67% para los menores de 24 semanas, 53% los de 24-26 semanas, 23% para los de 27-29 semanas, 32% para los de 30-32 semanas y 26% para los mayores de 32 semanas de gestación. (45)

2. Bajo peso al nacer:

El bajo peso al nacer es el factor de riesgo más común para el desarrollo de ECN. Dos estudios de cohorte informaron que los neonatos con bajo peso tienen mayor incidencia

de ECN (15-27%), otro estudio reportó que los prematuros con menor peso tienen más probabilidades de tener complicaciones y necesitar tratamiento quirúrgico. (48)

Un estudio en Malasia, reportó que el menor peso al nacer era uno de los factores con mayor significancia estadística para enterocolitis, con una media de mortalidad del 33% (el 64% de los fallecidos pesaban entre 501 – 750 gramos, el 38% entre 751-1000 gramos, 24% con peso 1001-1250 gramos, 10% entre 1251-15000 gramos. (45)

En una revisión sistemática en el 2017, donde se analizó 14 estudios, reportaron que el bajo peso al nacer es el factor pronóstico más significativo de ECN y más comúnmente reportado entre los recién nacidos en la literatura actual, lo que concuerda con reportes de Canadá y EEUU, en contraparte estudios en Taiwan no han encontrado una relación entre pacientes de bajo peso con el desarrollo de esta patología. (12,44)

3. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)

Es posible que una alteración en el flujo sanguíneo de la arteria umbilical que provoca RCIU por asfixia fetal crónica, sea a la vez responsable del incremento del riesgo para desarrollar ECN, esto se debe a que el RCIU altera el flujo sanguíneo intestinal y causa hipoxia e isquemia persistente. (47)

El RCIU es considerado como un factor para el desarrollo de la ECN, especialmente cuando se tiene un eco Doppler fetal alterado que muestra un flujo mesentérico al final de la diástole ausente o reverso. En un metaanálisis que buscaba la asociación entre ECN y RCIU, se observó que los neonatos con RCIU presentaron ECN en mayor proporción que los que no presentaron RCIU (2.5 veces más). (2,22)

4. Raza y sexo:

De acuerdo a la literatura, se ha observado una incidencia tres veces mayor de ECN en neonatos de raza negra al compararlos con blancos (0.2 vs 0.05%), sin tener una explicación fisiopatológica para esta asociación.(19)

Un estudio realizado en EEUU publicado en el 2020 corrobora estos datos, además informa mayor mortalidad en neonatos de esta etnia; asocian estos resultados al estrés que presenta la madre previo al parto debido a las desigualdades económicas; se encontró altas concentraciones de cortisol en la saliva de las gestantes en última etapa del embarazo, secundario a una alteración en el eje hipotálamo- hipofisiario- suprarrenal, lo que ocasionó cambios dramáticos en la microbiota de neonatos que posteriormente presentaron ECN. (19)

El sexo masculino es otro factor relacionado con la presencia de ECN, en un estudio de Suecia entre el 1987 – 2009 se reportó que la incidencia de ECN era mayor en la población de neonatos varones, pero no se tiene hasta la fecha una explicación fisiopatológica. (12)

5. *Asfixia perinatal:*

Es un término controvertido, se la define como "el síndrome resultante de la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso fetal, que genera cambios irreversibles como son la hipoxia, hipercapnia, acidosis metabólica, fracaso de la función de al menos 2 órganos, que llevar a la muerte en ciertos casos" (27).

La asfixia puede ocurrir durante el embarazo, el parto o posterior a él; cuando se asocia con isquemia, agrava el cuadro de hipoxia tisular y aumenta de forma significativa la morbimortalidad neonatal en la primera semana de vida

La Academia Estadounidense de Pediatría (APP) y el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (49), define la asfixia como el escenario que cumple con las siguientes características:

- Acidosis metabólica o mixta con un pH de la sangre del cordón umbilical menor a 7.
- APGAR entre 0 y 3 a los 5 minutos.
- Existencia de manifestaciones neurológicas en el periodo neonatal inmediato, producto de la hipoxia o de la isquemia, como convulsiones, hipotonía, manifestaciones de encefalopatía hipoxico isquémica.
- Pruebas de compromiso multiorgánico.

Según Hackman, Sodhi y Good (50), cuando un neonato sufre un evento hipoxico, el flujo sanguíneo se distribuye principalmente a los órganos diana (cerebro, corazón y glándulas suprarrenales) y disminuye a nivel intestinal; la inmadurez de la circulación enteral de los prematuros, hace que se pierda el balance entre los fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación, lo que causa insuficiencia vascular intestinal y acidemia, con el consecuente incremento en la resistencia vascular mesentérica, reducción del aporte de oxígeno, isquemia y daño celular por acumulación de radicales libres. (51)

En un estudio realizado en Estocolmo en el 2012, con 720 casos y 3567 controles, demostró que existía una mayor incidencia de ECN en los neonatos de entre 32-39 semanas que tuvieron puntuaciones de APGAR menor a 7 en los primeros 5 minutos de vida. (23)

Investigaciones realizadas en Búfalo, en neonatos de 29-33 semanas que fueron reanimados, reportaron que el RCP neonatal no afectó estadísticamente la incidencia de ECN, lo que se corrobora en otro análisis realizado por De Maduro et al. (47)

Factores de riesgo secundarios del tratamiento del neonato

1. Alimentación enteral:

La alimentación enteral favorece el desarrollo de las vellosidades intestinales, madura y protege el epitelio, estimula la microbiota intestinal y previene la aparición de ECN. (46)

La nutrición enteral en la primera semana de vida, se ha asociado a una mejor evolución del crecimiento, menor necesidad de fototerapia, reduce los días de estancia hospitalaria, así como los episodios de sepsis confirmada. En un estudio realizado en España en el 2006 concluyeron que la nutrición enteral minina reduce la incidencia de traslocación bacteriana disminuyendo el riesgo de sepsis asociada a enterocolitis (33,52)

La presencia de un sustrato intraluminal se considera un factor necesario para el desarrollo de ECN, dado que tanto la leche materna como la artificial sirven como medio para el sobrecrecimiento bacteriano, es así que alimentación enteral es considerado el segundo factor de riesgo más común para la génesis de ECN, más del 90% de los casos suelen

desarrollarse después de haberla iniciado y solo el 10% ocurre en neonatos que nunca han sido alimentados. Por lo que existe controversia si la alimentación es realmente un riesgo o un factor protector (2,18,53)

El riesgo de ECN aumenta si se suman factores como alteración de la microbiota, alteración del flujo intestinal, estrés hiperosmolar, intolerancia a la lactosa, activación de la respuesta inflamatoria, entre otras.(2,18,53)

Los eventos fisiopatológicos que llevan a la presentación de ECN han sido relacionados con el tipo de leche (formula o materna), la osmolaridad, el volumen, la tasa de aumento o progresión, la forma de alimentación (intermitente o continua), el inicio precoz o tardío. (32)

La leche materna ofrece protección por encima de otras sustancias utilizadas en la alimentación neonatal, un estudio demostró que la leche humana exclusiva administrada a neonatos de MBPN tuvo un efecto protector, en contraparte el uso de sustitutos artificiales confieren un mayor riesgo de ECN, pero la alimentación mixta podría representar un riesgo intermedio. (54)

TIPO DE LECHE

Leche Materna

El papel de la leche materna como factor protector es bien conocido desde hace mucho tiempo, reduce de manera estadísticamente significativa la incidencia y progresión de ECN.

La administración de leche humana se recomienda por diversos factores entre ellos destacan la menor osmolaridad, alto contenido de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG), leucocitos, eritropoyetina, IL10, factor de crecimiento epidérmico, factor activador de plaquetas, acetilhidroxilasa y lactoferrina, entre otros, los mismos que favorecen el crecimiento de bifidobacterias no patógena, con lo que se disminuye el riesgo de ECN; además estudios demuestran que pequeñas cantidades de leche materna tiene un efecto trófico y estimulador de la función del tracto gastrointestinal. (16,22,46)

El mecanismo por el cual la LM confiere protección es controvertido, se postula que es el resultado de un efecto aditivo de múltiples componente bioactivos, que provocan un

efecto inhibitor sobre las vías pro inflamatorias, efectos antimicrobianos directos que influyen en el microbioma intestinal.(9)

Nueva evidencia ha demostrado que la leche materna es capaz de atenuar la respuesta pro inflamatoria mediada por TLR4, al activar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), impidiendo la actividad de la glucógeno sintetasa quinasa 3 β , lo que resulta en una mejor cicatrización de la mucosa, proliferación de células madre intestinales y disminución de la apoptosis de los enterocitos. (31)

El calostro tiene una composición diferente a la leche madura, es rico en sustancias bioactivas, que estimulan la maduración de aparato digestivo y modula la respuesta inmune. Un estudio mostró que el administrar calostro en neonatos con MBPN inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias, aumenta a IgA y la lactoferrina y reduce la TFG-B1 y la IL8 salivales. (18)

La leche materna tiene un efecto protector sobre el intestino del neonato con MBPN, parece ser dependiente de la dosis y si la dieta es mayor al 50% de leche materna exclusiva en los primeros 14 días de vida, lo que ha mostrado una reducción del 83% en los casos de ECN. (18)

Un análisis de la California Perinatal Quality Care Collaborative, mostró una disminución combinada de la tasa de ECN del 6.6% al 4.3% durante 6 años, en hospitales que adquirieron leche materna de donantes en lugar de leche de formula. Una revisión Cochrane que comparó la leche de formula vs la materna demostró un aumento de casi 3 veces el riesgo de ECN con el uso de sustitutos artificiales. (18)

Leche de formula

La fórmula maternizada se define como una leche modificada en su composición química, física y en sus características organolépticas para adaptar el producto a las necesidades de los lactantes. Se ha asociado el uso de estos preparados con ECN debido a que presentan un alto contenido de ácidos grasos tóxicos, deficiencia factores protectores intestinales como son la IgA, lisozimas y factor activador de la acetilhidroxilasa plaquetaria.(32,34)

En los prematuros con hipoxia y lesión intestinal, que son alimentados con leche sintética, se genera una respuesta inflamatoria, con estasis luminal, que provoca sobrecrecimiento y traslocación bacteriana hacia ganglios linfáticos y torrente sanguíneo, acumulación de toxinas y daño de los enterocitos que conducen a la aparición de ECN. (46)

Nuevas pruebas muestran que la leche de fórmula disminuye la capacidad de eliminar radicales libres, aumenta la peroxidación lipídica; un estudio *in vitro* demostró un aumento de la oxidación y muerte de células del intestino delgado fetal en neonatos alimentados exclusivamente con sustitutos artificiales.(18)

Los bebés alimentados con leche artificial desarrollan una microbiota compleja con anaerobios facultativos, Bacteroides, Clostridium en niveles más altos que los alimentados con leche materna, además de bifidobacterias y enterococos. (31)

Inicio de la alimentación enteral

El inicio temprano de la alimentación, mejora la motilidad del intestino, lo que promueve los movimientos intestinales ordenados y por ende un tránsito intestinal acelerado.(27)

Estudios clínicos parecen estar de acuerdo en que el retraso en el inicio de la alimentación enteral está realmente asociado a un mayor riesgo de ECN; ciertos ensayos en animales apoyan la hipótesis de que la atrofia de la mucosa puede presentarse rápidamente en estados de ayuno.

El ayuno mayor a 3 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 traslocación bacteriana. (2,22)

Un estudio de cohorte retrospectivo mostró que retrasar la alimentación 3 días o más se asoció con mayor morbilidad, aumento de marcadores inflamatorios en heces (IL8) y disminución de las sustancias anti-inflamatorias, pero no se identificaron diferencias en la prevalencia de ECN entre el grupo de alimentación temprana y el grupo de alimentación tardía. (18)

La ingesta de Leche materna durante los primeros 5 días de vida ha sido asociada con menor incidencia de ECN a los 60 días de vida y mientras que ser alimentado por menos

de 7 días durante el primer mes de vida se asoció con un aumento de 4 veces en la incidencia de ECN, esto fue corroborado en un estudio realizado en España donde todos los neonatos recibieron alimentación con LM en las primeras horas de vida y ninguno desarrolló ECN.(13,45)

Una revisión sistemática con neonatos menores de 1.500 gramos, informó que iniciar la alimentación antes de los 4 días de vida o retrasar la introducción de alimentación enteral más de 5-7 días posterior al nacimiento, no aumentó el riesgo de desarrollar ECN, pero prolongar los días de NPT, generó complicaciones metabólicas y sepsis. Un estudio de casos y controles de la Canadian Neonatal Network concluyó que prolongar 1 día el estado de ayuno, incrementó las probabilidades de desarrollar ECN en un 8% (5.6 días para neonatos que desarrollaron ECN vs 3,7 días de los que no lo hicieron). (2,18)

Administración

La práctica de alimentación más documentada para ayudar a estimular la respuesta motora, es la administración por medio de sonda naso u oro - gástrica en bolos lentos de 1-2 horas, con intervalos de 3 horas. La alimentación continua no está justificada para inicio temprano, sino para pacientes crónicos, para reducir el gasto energético como en los pacientes con insuficiencia cardiaca o broncodisplasia. (55)

Se ha evaluado la incidencia de ECN según la forma de administración, ya sea por bolos intermitentes durante 20 -30 min o alimentación continua por sonda durante lapsos de 1-4 horas. Un metaanálisis no encontró diferencias significativas en la incidencia de ECN en los grupos que recibieron alimentación continua vs bolos intermitentes. (55)

Debido a que la patología de la ECN se desarrolla típicamente posterior a colonización bacteriana del tracto gastrointestinal, la colonización por medio de la sonda de alimentación podría contribuir con el desarrollo de ECN. (56)

Volumen e incremento

La alimentación agresiva en los prematuros puede dar origen a una estasis del sustrato a nivel intra luminal, debido a la dismotilidad intestinal, lo que produce dilatación intestinal, alteración de la barrera epitelial, que sumado a la presencia de una microbiota anormal,

distorsiona la señal de crecimiento y reparación de los enterocitos, esto genera a una respuesta inmune exagerada, apoptosis y necrosis intestinal. (32)

No existe un protocolo estricto de alimentación, pero comúnmente se inicia la vía oral o enteral con volúmenes de 10-20 ml/kg/día, con intervalos de 2 a 6 horas lo que se denomina *alimentación enteral mínima o trófica*, con incrementos diarios de 20-30 ml/kg hasta llegar a un límite de 140-150ml/kg/día. (2,22,57)

Ciertos estudios analizaron que la administración de un mínimo de 50ml/kg/día de leche materna redujo la ECN en un 50%, lo que sugiere que dar un mayor volumen de leche humana confiere mayor protección. Otros estudios han evaluado la alimentación trófica (<20 cc/kg/día), y demostraron que disminuye los días de hospitalización y aminora los días para alcanzar una alimentación plena, pero no encontraron relación con la ECN. (56,58)

Datos de ensayos clínicos no proporcionan evidencia de que el avance de los volúmenes de alimentación a velocidades lentas (15-20 ml/kg/día) vs velocidades rápidas (30-40ml/kg/día) reduzcan el riesgo de ECN en bebés de muy bajo peso al nacer (2,56,58)

Un aumento brusco del volumen enteral, pueden influir en la capacidad para aumentar el flujo sanguíneo mesentérico y produce hipoxia local, lo que contribuye a un mayor riesgo de ECN, pero no ha sido demostrado estadísticamente. (58)

Se ha postulado recientemente que la ECN puede estar relacionada con la variación diaria del volumen (incrementos), estudios señalan que la introducción de un régimen estandarizado de progreso (aumento lento o rápido pero sin variación diaria), se relaciona con la reducción del 87% de la incidencia de ECN ($p < 0.001$). (46,59)

2. Cateterismo umbilical:

Entre los efectos fisiopatológicos relacionados con el uso de catéteres umbilicales se describen: espasmo de los vasos sanguíneos (aorta), disminución de la perfusión de los territorios irrigados por estos vasos y la aparición de micro émbolos mesentéricos que alteran la perfusión sanguínea intestinal con la consecuente isquemia. (32)

En un estudio de casos y controles llevado a cabo entre el 2014-2015, donde se evaluó los factores perinatales relacionados con ECN en 500 neonatos, se observó que el 56,8% de los casos que necesitaron canalización de los vasos umbilicales desarrollaron ECN (OR 5,34, IC95% 2,81-10,12), otro estudio relacionó la mala posición venosa del catéter a nivel venoso portal o ductus venoso como importante factor de riesgo para ECN. (13,32) Pero en una revisión sistemática publicada en el 2017 donde se evaluaron 14 artículos, los resultados no encontraron asociaciones significativas entre el uso de líneas umbilicales y ECN (73).

3. Oxigenoterapia – Ventilación mecánica:

La explicación del papel de la ventilación mecánica no es tan sencilla, en un estudio canadiense se descubrió que la ventilación mecánica es un factor de riesgo para ECN sólo en neonatos con peso mayor a 1500 gramos, pero no en neonatos con MBPN, llegaron a la conclusión que los pacientes los pacientes que recibieron apoyo ventilatorio tenían enfermedades que causaron hipoxia, acidosis e isquemia intestinal lo que contribuyó a la presentación de ECN.(44)

En un estudio realizado en Italia, en 2035 neonatos menores de 1500 gramos de entre 23-37 semanas, se demostró que el uso de ventilación mecánica se asocia con mayor riesgo de ECN y no encontraron ninguna tendencia hacia una mayor frecuencia de ECN en los lactantes tratados con presión positiva de la vía aérea (CPAP). Iguales resultados obtuvo Carbonell en su estudio de casos y controles. (48)

4. Transfusión de paquete globular:

Los pacientes de las UCIN se encuentran entre las poblaciones más transfundidas durante las primeras semanas de vida, principalmente por la inmadurez del sistema hematopoyético junto con las pérdidas por muestreo frecuente de sangre. Más de la mitad de todos los neonatos de MBPN reciben una o más transfusiones durante su estancia hospitalaria.

La lesión intestinal asociada a transfusión (TRAGI), se define como la asociación temporal (menor a 48 horas) entre la transfusión de GR y el desarrollo de ECN en neonatos de MBPN, mientras que la enterocolitis asociada a transfusión (TANEC), se describe como el inicio de síntomas gastrointestinales en las primeras 48-72 horas post transfusión. (60)

La incidencia para ECN en neonatos transfundidos varía de 20 a 35%. El TRAGI se asoció con menor edad gestacional (<28 semanas), menor peso al nacer (<1,000 g), anemia extrema (hematocrito (Hto) $\leq 25\%$) y transfusión de sangre almacenada más antigua (> 10 días). (60)

Aunque la ECN asociada a transfusión no tiene un mecanismo fisiopatológico claro, se han propuesto varias teorías entre ellas:

- Mecanismo inmune: debido a que los componentes sanguíneos contienen leucocitos y niveles elevados de IL (1,6 y 8) que pueden generar reacciones inflamatorias como reacción febril no hemolítica, enfermedad de injerto contra huésped e inmunosupresión. (61)
- Lesión por almacenamiento de GR: los eritrocitos almacenados presentan cambios estructurales y funcionales que aumentan su poder de adhesión y los hace más rígidos, lo que puede provocar obstrucción del flujo vascular con el consecuente daño micro vascular. Además la disminución del óxido nítrico en los concentrados de GR, hace que pierda su capacidad vasodilatadora. (60)
- Daño por re-oxigenación del intestino anémico: Es posible que la anemia dé como resultado, una disminución del suministro de oxígeno al intestino, lo que provoca hipoxia, acidosis y acumulación de radicales libres, como consecuencia la mucosa se hace más permeable y susceptible a lesiones asociadas a la alimentación, cuando se revierte repentinamente el estado de anemia, se presenta una lesión mucosa tipo reperfusión debido a una respuesta anormal a la velocidad del flujo sanguíneo mesentérico y a la poca capacidad de los GR transfundidos para transportar oxígeno, lo que conduce a isquemia y vasoconstricción. (62)

De acuerdo con estudio realizado por García (32), el perfil del paciente que desarrolla enterocolitis asociada a transfusión es aquel neonato que tiene menos de una semana de vida, que pesa menos de 500 gramos, con persistencia de ductus arterioso y con ventilación asistida .

Hace 25 años la evaluación de una epidemia de ECN en una UCIN identificó a las transfusiones como un factor de riesgo potencial, desde entonces varios estudios han demostrado esa asociación.

En un estudios cohorte retrospectivos se concluyó que el 30% de los neonatos de MBPN desarrollaron ECN dentro de las 48 horas post transfusión (rango 36-72 horas), además se presentó en recién nacidos con EG más baja. Otra investigación realizada en Búfalo EEUU mostró guales resultados. (2,47)

Un estudio realizado en el 2016 (63), cuyo objetivo fue determinar la relación entre transfusión de glóbulos rojos, anemia y ECN, realizado en 600 lactantes con MBPN, de los cuales el 53% recibieron un total de 1430 transfusiones, se llegó a la conclusión que entre los lactantes con MBPN la anemia grave, pero no la transfusión se asoció con ECN; lo que se corrobora en otro estudio de casos y controles dirigido por Teiserskas y Bartadiene en el 2019 , que incluyó 108 neonatos de MBPN. (62)

En una revisión sistemática publicada en el 2016, se estudió la ocurrencia de ECN dentro de las 48 horas post transfusión vs cualquier momento después de la transfusión y los umbrales de transfusión sin restricción vs restrictivos, como resultado se obtuvo que el número absoluto de casos de ECN fue mayor en ausencia de una transfusión en lugar que posterior a ella, es posible que las transfusiones fueron administradas como respuesta a síntomas tempranos de ECN, la conclusión sugirió a la anemia como factor de riesgo, pero no la transfusión.(64)

Según la literatura alimentar a un paciente mientras recibe una transfusión puede predisponer a presentar ECN. Existe un estudio multicentrico aleatorizado donde se evaluó la suspensión de alimentación con leche antes, durante y después de la transfusión de sangre, como resultado se obtuvo que la enterocolitis se presentó en un 56% de los neonatos transfundido dentro de las 48 horas y al suspender la alimentación mientras eran transfundidos redujo la incidencia de ECN de 5.3% al 1.3%. (2)

Muchos de los estudios tienen una calidad de evidencia baja y son inconsistentes, por lo cual no existe suficiente evidencia para relacionar la ECN y las transfusiones, no se puede determinar una relación temporal, ni una relación causal.

5. Administración de líquidos intravenosos y fármacos

La osmolaridad y composición de la alimentación parenteral, han sido asociados al desarrollo de ECN. Al aumentar la osmolaridad se provoca un enlentecimiento del vaciado gástrico, lo que contribuye a la estasis intraluminal y el sobrecrecimiento bacteriano. (32)

Derivados de las xantinas, pueden disminuir la actividad motriz del intestino, alterando el vaciamiento, con acumulación de residuos tóxicos, los cuales han sido asociados con la aparición de ECN. (32)

Factores de riesgo derivados de las comorbilidades neonatales

1. Sepsis:

Durante la sepsis se presentan una serie de eventos metabólicos como la hipoxia, acidosis, hipotermia, que incrementan la cascada inflamatoria y en consecuencia el daño de la pared intestinal lo que aumenta el riesgo de ECN. (31)

Aproximadamente del 20 – 30 % de los casos con ECN se asocian a bacteriemia, con aislamiento de gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre y peritoneo. Entre las bacterias encontradas figuran: E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona o Clostridium difficile, Enterobacter, Serratia, otras como Fusobacterium, Bacteroides, Fimicutes (Clostridium conglomerado o perfringes) y en casos esporádicos ciertos virus y hongos. (2)

En un estudio de casos y controles con 500 neonatos durante el año 2014-2015, se observó que los pacientes que debutaron con clínica de sepsis precoz tuvieron 14-15 veces más riesgo de ECN (IC 95%); el 11.8% de los hemocultivos (HMC) fueron positivos y estos pacientes resultaron más propensos a desarrollar de ECN; más de 2 microorganismos se

aislaron en 8 pacientes, solo tres casos se encontró *S. agalactie* y en uno *Cándida spp.* (13)

Los pacientes ingresados en la UCIN tienen un alto riesgo infeccioso y es frecuente que reciban tratamiento antibiótico intravenoso para evitar infecciones, lo que puede contribuir al desarrollo de una colonización intestinal aberrante. Investigaciones señalan que el crecimiento de especies patógenas aumenta considerablemente después de tres días de exposición a antimicrobianos.

La exposición prolongada a los antibióticos reduce la biodiversidad de la microbiota fetal, retrasa la colonización con flora gastrointestinal normal (bacterias anaerobias protectoras), promueve la proliferación de organismos patógenos resistentes a antibióticos en especial a bacilos gramnegativos, que sumados al deterioro de la barrera epitelial intestinal, predisponen a los prematuros al desarrollo de ECN. (37)

Un estudio retrospectivo de casos y controles, mostró un riesgo 3 veces mayor de presentar ECN, en los lactantes sin sepsis que recibieron tratamiento antibiótico durante más de 10 días. Greenwood describió que administrar antibiótico durante la primera semana de vida conduce a un aumento de *Enterobacter*, que se asoció con un aumento de casos de sepsis, ECN y muerte. (20,37)

Otro aspecto importante es el tratamiento para la candidiasis invasiva en el gran prematuro, estudios han asociado el uso de anti-fúngicos con mayor incidencia de perforación intestinal espontánea, pero en un estudio realizado por Núñez en España en el 2018, muestra una serie de pacientes tratados con fluconazol que tuvieron mayor incidencia de ECN ($p < 0.0001$). (13,20,37)

2. Síndrome de distrés respiratorio:

Es sabido que el distrés respiratorio puede llevar a eventos de hipoxia, acidosis, hipertensión pulmonar, lo que conduce a una mala oxigenación de la mucosa intestinal, inicio de la cascada inflamatoria que sumado a otras comorbilidades, puede llevar a la presentación de ECN. (22)

Se ha descrito en la literatura al distrés respiratorio como uno de los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de ECN. En un estudio se obtuvo que el 47% de los pacientes que presentaron distrés respiratorio perinatal, presentaron clínica de enterocolitis. (12)

La administración de surfactante se asocia a un riesgo reducido de ECN, ya que mejora la función pulmonar e intercambio de gases y revierte el círculo vicioso de hipoxia, acidosis e isquemia intestinal, lo cual mejora la oxigenación tisular. Gagliardi en su estudio de cohorte retrospectivo realizado en Italia, reportó que el uso de surfactante en los neonatos de MBPN era el único factor que se asoció con una disminución del riesgo para ECN. (10)

La proteína A del surfactante pulmonar (SP-A), reduce la tensión superficial alveolar y mantiene la homeostasis del surfactante, también es un componente del sistema inmune innato que ayuda a eliminar ciertos patógenos, células necróticas y promueve la resolución de la inflamación. Su expresión es más alta en los tejidos respiratorios, pero también puede presentarse en niveles más bajos en otros tejidos como los del estómago, intestino, ojo, piel y útero. (65)

La conexión entre SP-A y la patología intestinal fue reportada por George et al, quien demostró la asociación entre la ausencia de SP-A y ECN, por su capacidad de modular la actividad de TLR4. En un ensayo clínico realizado en el 2015, se indujo enterocolitis a ratones con deficiencia de SP-A, posteriormente se administró surfactante oral, lo cual redujo significativamente la morbimortalidad de ECN. (65)

3. Ductus arterioso persistente y cardiopatías:

Existe amplia evidencia sobre el riesgo que representa la cardiopatía congénita para el desarrollo de ECN, con una incidencia del 7% y una mortalidad aún más alta.

Existen algunas cardiopatías que aumentan el riesgo de ECN como son: la hipoplasia de ventrículo izquierdo, tronco arterioso, ductus arterioso persistente (PDA), comunicación interauricular, interventricular y aquellas que provocan una disminución del flujo de la aorta descendente. (32,48)

El PDA se considera un factor de riesgo para el desarrollo de ECN, se diagnostica en el 30% de los neonatos con MBPN, se cierra espontáneamente dentro de los 7 primeros días de vida en el 70% de los pacientes con peso entre 1000 -1500 gr. Y solo en el 30% de los menores de 1000 gr. (32,48)

Existen varios mecanismos posibles para la génesis de enterocolitis asociada a PDA entre estos tenemos: (2,10,22,66)

- *El efecto del PDA:* el PDA induce a un gran cortocircuito de izquierda a derecha, provocando un “robo diastólico” mediante el cual la sangre fluye desde las arterias mesentéricas hacia la aorta y a través del PDA, lo que provoca una disminución de la presión de perfusión arterial, aumento de la resistencia vascular mesentérica y un estado de hipoperfusión que compromete el flujo diastólico intestinal, lo que hace susceptible al intestino a ECN.
- *Efecto del tratamiento:* la indometacina provoca vasoconstricción de las arterias mesentéricas, disminuye la perfusión y favorece la isquemia local y traslocación bacteriana. El ibuprofeno no disminuye el flujo sanguíneo, pero produce alteraciones de la permeabilidad intestinal y puede provocar perforación de la misma.

En un estudio realizado en Israel, con una población de 614 neonatos con MBPN de 24-34 semanas, se concluyó que el PDA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECN y la terapia con indometacina no tuvo efecto significativo sobre el riesgo de padecer esta patología, porque mejora el flujo mesentérico mediante el cierre del PDA en una magnitud mayor que su efecto vasoconstrictor mesentérico. (67).

En otro análisis realizado en Suecia desde 1987 - 2009, con 720 casos y 3567 controles, se observó una asociación positiva entre ECN y malformaciones cardíacas en neonatos mayores de 31 semanas, pero la asociación con PDA fue positiva para todas las edades; el tratamiento quirúrgico no mejoró la asociación y no fue posible discernir si el tratamiento con indometacina o el ductus en si aumentó el riesgo para enterocolitis (13).

En contra parte Dollberg (67) encontró mayor riesgo de ECN en neonatos que recibieron indometacina con incidencia del 35% vs el 13% que no recibió, además reportó mayor

incidencia de perforación intestinal (30% vs 12.3%), similares datos fueron reportados por Guthiere - Grosfeld y colaboradores. En una revisión Cochrane que comparó el ibuprofeno vs la indometacina concluyó que el ibuprofeno se asocia con menor frecuencia de ECN.(2)

Un ensayo aleatorizado de ligadura quirúrgica de PDA profiláctica mostró disminuir la de ECN. (13). En las cardiopatía la mayoría de los de los casos de ECN suceden previo a la intervención quirúrgica, pero los pacientes intervenidos con bypass cardiopulmonar están sometidos a una disminución del flujo mesentérico y un 25% sufren síndrome de bajo gasto cardiaco post operatorio, lo cual también aumenta el riesgo de ECN. (10,68)

4. Anemia y policitemia:

Anemia

En los neonatos convalecientes la anemia es un evento frecuente y casi universal. Se plantea la hipótesis que la anemia grave afecta la perfusión esplácnica, lo que conduce a hipoxia tisular, metabolismo anaerobio, acumulación de subproductos como el ácido láctico lo que aumenta el riesgo de estrés oxidativo durante la reperfusión aguda. (64)

Se ha observado que los neonatos con lesión intestinal aguda relacionada con transfusiones (TRAGI) tenían un mayor grado de anemia y niveles más bajos de hematocrito, por lo cual autores plantean que la anemia sintomática es un riesgo infantil independiente para el desarrollo de ECN. (5)

Patel y col. Estudiaron la asociación entre las TGR y ECN, y demostraron que la anemia grave (hematocrito menor a 25%), pero no la TGR, se asociaba a mayor riesgo de ECN, por lo tanto la prevención de la anemia puede ser más beneficiosa que minimizar las transfusiones. (12)

Policitemia

Definida como el hematocrito mayor a 65% en los primeros días de vida, ocurre del 2-4% de los neonatos a término adecuados para la edad y es poco común en prematuros menores de 34 semanas. La incidencia de ECN asociada a policitemia se encuentra entre un 10-45%. (46)

Algunos autores han demostrado que la policitemia provoca aumento de la viscosidad sanguínea, lo que altera el flujo sanguíneo mesentérico, por consiguiente aumenta el riesgo de presentar enteritis crónica, disminuye la acción de la tripsina y lipasa, situaciones que pueden desencadenar el desarrollo de ECN. (69)

5. *Inestabilidad hemodinámica y uso de aminos:*

El colapso circulatorio en las primeras horas hasta la primera semana de vida, afecta el flujo sanguíneo sistémico, causa hipoperfusión de órganos vitales en especial el intestino, lo que genera hipoxia tisular, lesión isquémica que posteriormente conduce a ECN.(70)

Estudios han demostrado que la hipotensión que requirió uso de inotrópicos se asoció a mayor riesgo de ECN. Youn y col. (73), consideraron la hipotensión dentro de la primera semana de vida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECN

Un análisis de 12 años retrospectivo en España reportó que la hipotensión y el uso de agentes vasoactivos, junto con el APGAR bajo, cateterismo umbilical entre otros son factores contribuyentes para el desarrollo de ECN.(70)

6. *Aminofilina*

Las metilxantinas empleadas para el tratamiento de la apnea del prematuro se han relacionado con disminución del flujo sanguíneo cerebral y mesentérico principalmente aminofilina y cafeína en dosis altas (ambas potentes inhibidoras de la adenosina que es un vasodilatador). Hoecker y colaboradores encontraron disminución del flujo sanguíneo cerebral de 15% y del mesentérico de 30% a la hora y dos horas posteriores a la administración de cafeína vía oral, 25 mg/kg/dosis, esta inhibición puede provocar constricción de los vasos cerebrales y arterias intestinales y ser factor de riesgo para enterocolitis necrotizante, junto a los episodios de hipoxemia secundarios a las apneas.(71)

7. *Hemorragia intraventricular*

La hemorragia intraventricular (HIV) es una enfermedad frecuente en prematuros, se describe como un trastorno complejo que implica cambios en el flujo sanguíneo cerebral, alteración de la regulación cerebrovascular, coagulación, angiogénesis y la inflamación,

mediada por interacciones complejas de las citocinas, que conducen a una hemorragia en el sistema ventricular del cerebro. (2)

Presentación Clínica

La presentación clínica de la ECN es variable, abarca un espectro amplio de afectación.

La edad de inicio de los síntomas es inversamente proporcional a la edad gestacional, en los neonatos a término se presenta en las dos primeras semanas de vida (8-10 días), mientras que en los prematuros se inicia a partir de la tercera semana (24-27 días) y en la mayoría de las ocasiones relacionada con el inicio de la alimentación. (2)

El cuadro clínico en un principio se presenta como un síndrome gastrointestinal sutil inespecífico, con sintomatología variable como poca tolerancia a la alimentación, distensión gástrica, puede progresar acompañado de alteraciones metabólicas y sintomatología sistémica y en los casos avanzados acidosis, sepsis, shock, coagulación intravascular diseminada y muerte. (5)

Entre los signos y síntomas de afectación digestiva tenemos: (5,32)

- Cambio en la tolerancia enteral (signo precoz)
- Distensión abdominal (70-80%)
- Residuo gástrico (70%)
- Rechazo a la alimentación (70%)
- Vomito biliosos o hemáticos (más del 70%)
- Dolor a la palpación (50%)
- Íleo intestinal (40%)
- Rectorragia o hematoquecia (25-63%)
- Diarrea (4-26%)
- Masa abdominal localizada persistente (23%)
- Enrojecimiento, induración, edema de la pared abdominal (10%)
- Ascitis (8%)

Signos de afectación sistémica.

- Apnea
- Fallo respiratorio
- Letargia
- Distermia
- Inestabilidad hemodinámica (bradicardia, hipotensión, shock)
- Acidosis metabólica
- Coagulación intravascular diseminada, entre otros.

En los prematuros el hallazgo más precoz suele ser la poca tolerancia alimentaria o un cambio brusco en ella, asociado a distensión abdominal que es el signo más frecuente (70% de los casos) (27). En la tabla 1 se detallan algunas diferencias en cuanto a la presentación de las manifestaciones clínicas entre neonatos a término y pretérmino.

Tabla 1. Diferencias entre neonatos pretérmino y a término

	RNT	RNPT
Inicio de clínica	Precoz (media 2-7 días)	Más tardío (12-15 días)
Localización en TGI	Colorrectal	Yeyuno e íleon
Signos radiológicos	Neumatosis y gas portal	Distensión, íleo y Neumoperitoneo
Mortalidad	NO hay diferencias	No hay diferencias

Elaborado por: Janine Bermúdez

Fuente: Aguirre E. Enterocolitis en recién nacidos a término. Sociedad Española de Radiología.

En el año 1978 Bell y colaboradores clasificaron la ECN en tres estadios basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente Walsh y Khiegan modificaron y subdividieron cada estadio en A o B con base a los hallazgos sistémicos, gastrointestinales, radiológicos y las estrategias terapéuticas. (Tabla 2). (1,2,70)

En un tercio de los casos, la ECN es una sospecha pero no se confirma (estadio I) y los síntomas se resuelven gradualmente. Los pacientes con estadio I – IIA de Bell tienen pronóstico favorable y en muchos de los casos no dejan secuelas, mientras que un 25-40% de los casos la progresión puede ser fulminante con un rápido desarrollo de CID y shock. (5)

Tabla 2. Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman

Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh- Kliegman						
Estadio	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	Sospecha	Sospecha	Confirmada leve	Confirmada Moderada	Confirmada Severa	Confirmada Severa
Signos sistémicos	Inestabilidad térmica Apnea Bradicardia Letargia.	Los mismos que estadio IA	Los mismos que en el estadio I	Acidosis leve Trombocitopenia	Hipotensión Bradicardia Apnea Acidosis metabólica o respiratoria Oliguria CID Neutropenia	Deterioro rápido Shock
Signos abdominales	Residuo gástrico Distensión abdominal leve Sangre oculta en heces	Sangre macroscópica en heces	Ausencia de ruidos intestinales Distensión abdominal marcada Sangre abundante en heces	Dolor a la palpación o Edema de la pared abdominal Masa palpable en cuadrante inferior derecho	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Severa distensión de abdominal Ausencia de ruidos intestinales Edema de pared, equimosis, induración
Signos radiológicos	Normal o íleo leve	Igual a estadio IA	Íleo Dilatación de asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa Gas en vena porta Ascitis temprana.	Ascitis prominente Asa intestinal fija sin aire libre	Aire subdiafragmático Neumoperitoneo

Elaborado por: Janine Bermúdez

Fuente: Gasque-Góngora et al. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr 2015; 82(5); 175-185 (2)

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de las enterocolitis es el factor de mayor importancia, ya que determina la evolución y el pronóstico, se puede lograr mediante una observación cuidadosa en busca de signos inespecíficos en los lactantes de riesgo.

En la actualidad el diagnóstico se basa en una constelación de signos clínicos, radiológicos y datos de laboratorio, aunque en los prematuros los hallazgos pueden ser inespecíficos o superponerse con otras afecciones como son intolerancia alimentaria, gastroenteropatía alérgica, sepsis, etc.

Diagnóstico clínico

Existe un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad, por lo que se utiliza como apoyo los criterios de Bell. El paciente puede presentar uno o más de los tres signos clínicos: vómitos o aspirado bilioso, distensión abdominal, sangre en heces (oculta o franca); así como al menos uno de los tres criterios radiológicos: neumatosis intestinal, gas portal, Neumoperitoneo. (5)

Se ha demostrado que la estadificación de Bell es útil para predecir los resultados de la enfermedad, así como la probabilidad de una intervención quirúrgica. Sin embargo esta clasificación tiene limitaciones ya que pueden darse casos de ECN severa sin que se haya manifestado radiológicamente signos ominosos como el gas portal o neumatosis.

Diagnóstico de laboratorio

Hasta el momento no hay marcadores bioquímicos específicos para el diagnóstico de ECN. De acuerdo a un estudio realizado por Nair y colaboradores (47), las evaluaciones bioquímicas son muy útiles en las últimas etapas de la enfermedad cuando la trombocitopenia y la acidosis están presentes y carecen de especificidad en las primeras etapas de la enfermedad.

Dentro del espectro de estudios que podemos realizar tenemos:

- **Hemograma completo:** entre los hallazgos podemos encontrar anemia, aumento o disminución de los leucocitos, neutropenia (Recuento de neutrófilos absoluto menor a 1500 se asocia con mal pronóstico), presencia de formas inmaduras, disminución de los monocitos (que indica progresión o mal

pronóstico), aparición temprana o persistente de eosinofilia (predicador de mal pronóstico durante la convalecencia. (2,50)

A menudo la trombocitopenia está presente en el 65-90% de los pacientes con ECN, se asocia a necrosis intestinal, empeoramiento clínico, peor pronóstico y necesidad de tratamiento quirúrgico, mientras que un aumento en el recuento plaquetario es un signo de mejoría del cuadro. (2,50)

- **Bioquímica:** hiponatremia persistente, acidosis metabólica, hipohiperlipidemia, son sugestivos de sepsis o necrosis intestinal y están relacionada a mal pronóstico. La monitorización del lactato y la acidosis se utilizan como indicadores de progresión o curación de la enfermedad.(2)
- **Coagulograma:** se debe realizar si hay trombocitopenia o sangrado, ya que la coagulación intravascular diseminada (CID) es un hallazgo frecuente de ECN grave. (2)
- **Reactantes de fase aguda:** la proteína C reactiva (PCR), en etapas iniciales puede ser normal, por lo que mediciones seriadas cada 24-48 horas aumentan la sensibilidad y son indicadores de respuesta terapéutica.
La procalcitonina (PCT): es superior a la PCR para el diagnóstico precoz de sepsis y la evaluación del tratamiento antibiótico. Valores entre 0.5 - 2 ng/ml se relacionan con inflamación, isquemia o infección localizada, mientras que cifras superiores a 2 ng/ml indican sepsis. (27,48)
- **Heces:**
La sangre en heces macroscópica es un hallazgo confirmatorio de ECN, pero la sangre oculta no se correlaciona específicamente con este proceso. También es importante investigar la presencia de cuerpos reductores, alfa-1-glicoproteínas, alfa-1-antitripsina, que son indicativos de mala absorción de carbohidratos, lo cual está frecuentemente asociado con ECN.(48)
- **Policultivos:** hemocultivos, cultivo de heces, ante la posibilidad de sepsis. Cultivo de líquido cefalorraquídeo en neonatos con afectación neurológica,

signos de sepsis (ECN estadio mayor a IIB, PCR y PCT elevada). Cuando se complique con ascitis o peritonitis es necesario realizar cultivo y gram de líquido. (2,57)

Biomarcadores

Varios Biomarcadores están siendo evaluados en neonatos con ECN en etapa temprana o progresiva, para la predicción, diagnóstico temprano y determinación de gravedad de la enfermedad.

Se han evaluado varias proteínas, incluidas citocinas, medidas en sangre, orina y heces, pero la mayoría tiene poca especificidad. Los marcadores específicos que se han investigado incluyen: (27,72)

- IL6: puede tener mayor sensibilidad y especificidad que la PCR, en la ECN quirúrgica la IL6 está 60 veces más elevada que en grupos controles y posterior a cirugía sus niveles bajan considerablemente; en la perforación intestinal espontánea (SIP) los niveles son marcadamente más bajos, lo que podría ayudar en el diagnóstico diferencial.
En definitiva la IL6 sirve para evaluar la gravedad y progresión de la ECN, diferenciarla de la SIP, pero no de sepsis.(27,72)
- IL8: su aumento en suero predice la necesidad de cirugía, se correlaciona con mortalidad a los 60 días y también permite diferenciar entre ECN y SIP. (27,72)
- Proteínas inhibidoras inter-alfa medidas en sangre son capaces de diferenciar la ECN de la SIP. (27,72)
- Proteína fijadora de ácidos grasos (I-FABP): se encuentra principalmente en los enterocitos de las vellosidades del intestino delgado, cuando existe un daño se libera a la circulación y los niveles de I-FABP en la sangre y orina aumentan. De acuerdo a estudios este biomarcador se correlaciona con un daño intestinal más severo, predice la necesidad de cirugía y muestra alta especificidad, pero sensibilidad moderada.(27,72)
- Calprotectina fecal: es una proteína citoplasmática liberada por los neutrófilos activados y los monocitos-macrófagos, es un marcador inflamatorio de enfermedad gastrointestinal. Tiene potencial para predecir el inicio y la gravedad de la ECN.(27,72)

- Radio creatinina.-I-FABP: se encuentra elevada en pacientes con ECN en estadio II – III de Bell y se correlaciona con la severidad de la enfermedad. (27,72)
- S100 mieloide ligado a proteína (S100 A8/A9): es un reactante de fase aguda, encontrada en pacientes que necesitaron de tratamiento quirúrgico. (27,72)
- IL1RA sérico: un estudio mostró una especificidad de 92%, para detectar lactantes cuya enfermedad progresó a estadio III. (27,72)
- Existen otros Biomarcadores no específicos (PCT y neutrófilos CD64), útiles para poder identificar de forma temprana una reacción inflamatoria, pero no pueden diferenciar a la ECN de otras patologías. (27,72)

Es poco probable que un solo biomarcador posea la sensibilidad y los perfiles específicos requeridos para una precisión diagnóstica, pero la combinación de estos puede proporcionar una ayuda diagnóstica mejorada. (72)

Diagnóstico por imágenes

1. Diagnóstico radiológico:

Los estudios de imágenes son una herramienta de importancia, la radiografía de abdomen es fundamental para el diagnóstico temprano, ya que la neumatosis intestinal se evidencia en un 95% de los casos. (27,73)

Se recomienda la radiografía de abdomen en dos proyecciones decúbito supino y lateral izquierdo, seriadas para visualizar los hallazgos característicos y clasificar los estadios.

Existe una clasificación imagenológica, que se aplica a pacientes con enterocolitis, la cual se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificación imagenológica de la ECN

Tipo de Signo	Descripción del signo
Compatibles	Distensión gaseosa difusa Pérdida del patrón gaseoso normal
Específicos	Neumatosis Gas portal
Enfermedad avanzada	Asa fija Neumoperitoneo Disminución abrupta del gas intestinal con abdomen opaco Ascitis

Elaborado por: Janine Bermúdez

Fuente: Ruíz, Otálora, Barrera. Guía de práctica clínica de enterocolitis necrotizante. 2010. (74)

Signos compatibles o inespecíficos:

Se observan en las primeras etapas de la enfermedad e incluyen: dilatación intestinal, niveles aire -líquido, pérdida del patrón gaseoso normal y en ocasiones edema de pared. (56)

Signos específicos:

- Neumatosis intestinal: Presente 95% de los casos, se reconoce como *signo radiológico patognomónico la enfermedad*. Puede observarse incluso antes que las manifestaciones clínicas, pero no correlaciona con la gravedad de la enfermedad. (2,57,75)

Se manifiesta como burbujas de aire intramural, secundario al acumulo de gases producto del metabolismo bacteriano, se presenta con más frecuencia en el cuadrante inferior derecho, pero en neumatosis severa puede ser difusa y es considerado un signo de progresión y mal pronóstico. (2,34,57,75)

- Gas en la vena porta: Se produce cuando el gas intramural se extiende a través de las venas y linfáticos hacia el territorio de la vena porta. Se observa en el 30% de los casos de ECN y en el 55% de los pacientes con necrosis pan intestinal; es más frecuentemente en los neonatos menores de

1500 gramos, se asocia con elevada mortalidad y mal pronóstico en especial en menores de 1000 gramos. (32)

La presencia de gas portal se ha relacionado con el uso de fórmulas lácteas, administración de vitamina E, aminofilina o uso de catéteres umbilicales. (32)

- Neumoperitoneo: aparece en estadios avanzados de la enfermedad, cuando hay perforación intestinal. Puede presentarse un asa centinela en ausencia de aire intra peritoneal que indica necrosis intestinal o perforación. Este signo no es específico de ECN ya que puede observarse en la SIP. (32)

La interpretación del patrón gaseoso radiográfico en neonatos puede verse afectado por factores como la prematuridad, íleo, estado post reanimación, en estos casos lo que nos haría sospechar de necrosis/perforación es la presencia de asas dilatadas de distribución segmentada y un asa fija. (4,34,73,76)

Existen estudios donde se ha evidenciado que la presentación clínica de la ECN varía en función de la edad gestacional, los neonatos extremadamente prematuros no muestran los signos radiológicos y clínicos clásicos de la ECN como neumatosis intestinal o heces con sangre lo que retrasa el diagnóstico.

En una investigación realizada en Suiza, los pacientes extremadamente prematuros con ECN quirúrgica, tuvieron radiografías sin Neumoperitoneo. Solo el 20% de los prematuros extremos presentó sangre en heces vs el 58% de los neonatos a término que si la presentaron. (77)

2. Diagnóstico ecográfico:

La ecografía rara vez se utiliza como parte de la evaluación de rutina, sino más bien cuando la radiografía de abdomen no es concluyente y hay sospecha de perforación.

En estadios tempranos la ecografía se puede identificar puntos ecogénicos y ecogenicidad densa granular, posteriormente es posible detectar neumatosis intestinal, engrosamiento o adelgazamiento de asas, ascitis y colecciones fluidas organizadas. La ecografía Doppler color puede ser útil para detectar necrosis intestinal (4,73)

Aun se necesitan más investigaciones para determinar que estudios podrían ser específicos para la enfermedad, por lo tanto es importante tener un alto índice de

sospecha, en particular en los pacientes con mayor riesgo y realizar vigilancia clínica estrecha, radiografía abdominal y estudios bioquímicos oportunos.

Diagnóstico diferencial

Enfermedades Sistémicas: sepsis con íleo (más importante), neumotórax con Neumoperitoneo, enfermedad hemorrágica del recién nacido, sangre deglutida, necrosis intestinal post-asfixia. (51,73)

Enfermedades gastrointestinales:

- Alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca que rara vez ocurre antes de las 6 primeras semanas de vida, se caracteriza por presentar distensión abdominal, incremento del ritmo intestinal, heces sanguinolentas y en casos graves neumatosis. Sin embargo se resuelve con cambios en la alimentación. (73)
- Colitis pseudomembranosa, colitis viral de la infancia (rotavirus y enterovirus), enteritis infecciosa (*Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp y *Shigella* spp pueden causar enterocolitis de origen infeccioso). (73)
- Enfermedades funcionales o anatómicas que causan obstrucción por ejemplo la enfermedad de Hirschsprung, vólvulos, rotación intestinal anormal, invaginación, íleo meconial y otras enfermedades tales como la tromboembolia de la arteria umbilical, hemorragia hepatoesplénica suprarrenal, ulcera por estrés. (73)
- Perforación intestinal espontánea (SIP): es la perforación única, observada en íleon terminal, ocurre en prematuros menores de 1500 gramos, no se asocia a neumatosis intestinal. Ocurre dentro de la primera semana de vida y es independiente de la alimentación, pero puede confundirse con ECN ya que ambas se manifiestan con distensión abdominal y heces con sangre. (72,73,78)

Tratamiento

A pesar de los diferentes estudios y progresos en la tecnología, la ECN mantiene altos índices de morbimortalidad y carece de un tratamiento específico. Al identificar

signos sugerentes de ECN, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente y va a depender de la severidad de la enfermedad.

Manejo clínico:

Medidas generales: control de signos vitales, saturación, balance hídrico.

Manejo nutricional: se debe suspender toda la alimentación enteral y descomprimir el intestino mediante sondaje. Iniciar lo antes posible la nutrición parenteral (NPT) si el ayuno se prolonga más de 3 días con el fin de aportar 90-110 kcal/kg/día. (16)

El reposo intestinal depende de la evolución del cuadro, la mayoría de la literatura sugiere mantenerlo durante 7-10 días, aunque un metaanálisis realizado en el 2017 concluyó que el inicio precoz de la alimentación (en los primeros 5 días del diagnóstico) no está asociado con resultados adversos. Es así que puede iniciarse la alimentación precozmente, con leche materna exclusiva y se valorará el uso de fórmula extensamente hidrolizada en caso de sospecha de alergia a proteínas de la leche de vaca. (2)

Las pautas de administración serán:

- Inicio con nutrición trófica (<20ml/kg/día) por boca o sonda, si la tolerancia es adecuada, se aumentará en forma progresiva a un ritmo de 10-20 ml/kg/día, incluso podía administrarse directamente del pecho materno. (59)

Manejo de la función respiratoria: debe ser evaluada de acuerdo a la condición clínica del paciente, ante la aparición de apneas o patrón respiratorio acidótico se debe dar soporte de oxígeno que garantice un correcto intercambio gaseoso. (2)

Manejo de la función cardiovascular: se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados. El manejo de líquidos debe considerar las pérdidas al tercer espacio, es importante corregir la acidosis, hiponatremia y la anemia para mantener un nivel de hematocrito mayor a 35%. A menudo es necesario el uso de dopamina a dosis asplácnica para mejorar el flujo mesentérico.(59)

Manejo de la función renal: La hipotensión e hipoperfusión inicial generalmente se acompaña de oliguria, por lo cual es necesario monitorizar la función renal y controlar la diuresis ante la posibilidad de presentar insuficiencia renal por necrosis tubular aguda. (2)

Manejo de las infecciones:

Ante la sospecha de ECN debe iniciarse el tratamiento antibiótico de amplio espectro, previo a policultivos cuando se sospeche de una sepsis concomitante. La cobertura dependería de la epidemiología de cada centro.

Los antimicrobianos deben proporcionar cobertura para gérmenes gram positivos, gram negativos, así como bacterias aerobias y anaerobias. (2)

- Primera línea: se iniciará con ampicilina más un aminoglucósido, en aquellos neonatos que no han recibido antibióticos y en los que no se sospecha de coinfección. (2,57,59)
- Segunda línea: con piperacilina + tazobactam, para aquellos pacientes que recibieron un ciclo de antibióticos previo o se sospecha infección nosocomial. Cuando haya infección por anaerobios se debe asociar metronidazol. (2,57,59)

Manejo de acuerdo a estadios de ECN:

- *Estadio I (sospecha)*: breve interrupción de la alimentación enteral (alrededor de 2 días), descompresión del abdomen mediante sonda orogástrica, control radiológico abdominal, biometría y PCR cada 2 días, HMC y ciclo corto de antibióticos (3 días).(57,59)
- *Estadio II (confirmado)*: ayuno por 5-7 días, NPT, monitoreo radiográfico cada 12-24 horas, marcadores de sepsis cada día, toma de HMC, doble esquema antibiótico por 7-10 días. (2,57,59)
- *Estadio III (severa)*: ayuno por alrededor de 7-10 días, descompresión gástrica con sondaje, iniciar NPT, antibioticoterapia de amplio espectro (2-3 antibióticos) por 10-14 días, soporte respiratorio y vasopresor. (2,57,59)

Manejo quirúrgico:

Un 20-40% de los neonatos que cursan con ECN requiere tratamiento quirúrgico. El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es mejorar la condición del paciente cuando el tratamiento clínico no ha logrado la estabilidad; el problema relativo es determinar el momento óptimo para iniciarlo que es cuando la pared intestinal presenta gangrena, pero sin perforación ni peritonitis. (16)

Indicaciones: cuando ya hay necrosis de la pared con perforación es necesario la intervención quirúrgica inmediata ya que el deterioro es rápido.

- *Signos radiológicos:* la presencia de Neumoperitoneo demostrado por radiografía o ecografía es la única indicación absoluta de cirugía, sin embargo se ha demostrado que la perforación ocurre en algunos casos sin evidencia radiológica por lo cual es importante que la decisión sea cuidadosamente valorada. (24)

El aire en la vena porta por sí solo no constituye una indicación absoluta, pero debe valorarse de acuerdo al contexto clínico. La ascitis confirmada por ecografía representa necrosis intestinal hasta en un 43% y constituye indicación de realizar paracentesis. El asa fija dilatada no es una indicación absoluta de cirugía. (16)

- *Signos clínicos:* el deterioro clínico por sí solos no son indicación absoluta de cirugía, pero la presencia de edema/eritema de la pared abdominal, masa palpable, trombocitopenia y acidosis metabólica refractaria a tratamiento, son signos que contribuyen a identificar pacientes con necrosis intestinal. (2,16)

Desde el punto de vista quirúrgico se contemplan 2 procedimientos: el drenaje peritoneal y la laparotomía exploratoria.

- Laparotomía exploratoria: es el método más utilizado, en una encuesta internacional se reportó como procedimiento primario en el 73% de los casos. El procedimiento quirúrgico a utilizarse va a depender si la lesión es focal, multifocal o pan intestinal. Si es *focal* y hay estabilidad clínica se procede a la resección del segmento dañado con posterior anastomosis; si es *multifocal* se realiza enterostomía proximal y cuando es pan intestinal se debe considerar la yeyunostomía proximal. (73,79)

La intervención quirúrgica logrará eliminar las áreas isquémicas y necróticas del intestino afectado, además del drenaje de fluidos y heces derramadas en el espacio peritoneal a causa de la perforación. (73,79)

- Drenaje peritoneal: se considera en los casos donde el estado clínico del paciente no permite una laparotomía (inestabilidad hemodinámica, extremo bajo peso), es el paso intermedio para lograr la estabilización del paciente y posteriormente realizar una laparotomía. (80)

Complicaciones (2,57)

- **Fallo orgánico multisistémico:** Ha sido descrito en neonatos de bajo peso y reporta una incidencia de más del 80%. Se presenta como un deterioro de las funciones respiratoria, hepática, renal, hematológica y cardiaca. (2,57)
- **Hemorragia hepática intraoperatoria:** Tiene una incidencia del 11.8% y constituye una causa importante de mortalidad quirúrgica, relacionada con los volúmenes de fluidos administrada en el preoperatorio y la presencia de hipotensión; es más frecuente en neonatos prematuros y de bajo peso. (2,57)
- **Fistulas:** se pueden presentar fistulas entero entéricas en pacientes con necrosis extensa, fistulas cutáneas relacionadas con drenaje peritoneales. (2,57)
- **Síndrome de intestino corto:** complicación severa que se presenta a largo plazo, resulta de la resección de grandes segmentos de intestino o de múltiples intervenciones, pero se presenta en menor frecuencia cuando se utiliza drenajes peritoneales. (2,16,57)
- **Estenosis Post enterocolitis:** Tiene una incidencia que va de 10-25% en aquellos pacientes con estadios IIB y IIIA que han sido manejados solo clínicamente. La localización más frecuente es el colon izquierdo; en los casos que se ha realizado manejo quirúrgico (paracentesis anastomosis, ostomías) la incidencia se duplica. (57)

Prevención

La supervivencia que la enterocolitis necrotizante no ha mejorado desde que se describió por primera vez la enfermedad y continúa siendo la emergencia gastrointestinal más común, se han propuesto varias estrategias para la prevención tanto a nivel prenatal como postnatal, entre las que tenemos:

Leche materna:

Existe un consenso general de que el empleo de LM es la estrategia más efectiva para prevenir el desarrollo de ECN, ya que contiene factores inmunológicos como son la IgA, células inmunes, lactoferrina, probióticos entre otros(2,57)

El efecto protector de la LM depende de la cantidad administrada; en un estudio realizado por Sisk y colaboradores (2), se observó que de los neonatos con MBPN alimentados con más del 50% del leche materna solo el 3% presentó ECN vs el 10%

que se alimentó con menos del 50%; se concluyó que un aumento del 25% de ingesta de LM, causa una disminución del 38% del riesgo de presentar ECN.

En ausencia de la madre, la leche de donante es la fuente de nutrición más recomendada por la OMS, un metaanálisis Cochrane demostró que el uso de leche de donante vs la de fórmula redujo significativamente las tasas de ECN en neonatos de bajo peso (81)

Alimentación estandarizada:

El empleo de un protocolo de alimentación estandarizado, disminuye la incidencia de ECN en 50-87% de acuerdo a una investigación realizada por Patel y colaboradores (80). La mayoría de protocolos de alimentación asociados a disminución de incidencia de ECN, han utilizado incrementos en la vía enteral de volúmenes menores de 20ml/kg/día. (5,81)

Probióticos

La microbiota de los neonatos amamantados con leche materna, muestra abundancia de bifidobacterias y lactobacilos, se cree mantienen a raya a las bacterias gram negativas identificadas como responsables de enfermedades invasivas.

Existen una amplia variedad de bacterias probióticas estudiadas, pero las bifidobacterias y los Lactobacillus parecen ser las más importantes, su eficacia para reducir la incidencia de ECN y disminuir la mortalidad aumenta si se usan de forma combinada. Cabe señalar que países como Japón utiliza probióticos en prematuros de forma rutinaria. (81,82)

Un gran número de ensayos aleatorizados controlados y metaanálisis demuestran el efecto preventivo del uso de probióticos y la reducción de tasas de ECN, pero existen limitaciones como son el peso y edad variada, así como las diferencias en los microorganismos utilizados, dosis y tiempo de administración. (75,81,82)

Inmunonutrientes o fortificadores de leche materna

Los más estudiados son la arginina, L-citrulina, glutamina y cisteína, lactoferrina.

- Lactoferrina: si bien la lactoferrina ya se encuentra en la leche humana, se ha planteado la hipótesis de que agregar más es beneficioso para los prematuros. En 6 ensayos clínicos realizados en el 2017, que incluyeron 886 prematuros, se encontró que la suplementación con lactoferrina se asoció con una reducción

significativa de infecciones y ECN, pero no redujo la mortalidad. Pero el ensayo ELFIN que reclutó 2203 prematuros, no encontró ningún efecto de la lactoferrina como agente protector.(81)

- L-arginina: Tres ensayos controlados aleatorizados realizados en Canadá, Egipto y Grecia, investigaron el uso de L-arginina oral (1.5 mmol/kg/día), como resultado se obtuvo que su uso se asoció con una significativa reducción de ECN pero sin afectar la mortalidad. (81,82)
- L- glutamina: es un aminoácido que sirve como fuente de energía y para construir el dinucleótido de nicotinamida y adenina que se requiere para contrarrestar el estrés oxidativo. Pero no existe ningún ensayo clínico que informe que la suplementación con este aminoácido disminuya la incidencia de ECN.(5,81,82)

Prebióticos

La leche materna contiene gran variedad de oligosacáridos que son metabolizados por ciertos microbios como las bifidobacterias, tales oligosacáridos se denominan prebióticos, cuya cantidad y composición varía dependiendo de la madre.

- Los galactooligosacáridos (GOS), fructo-oligosacáridos (FOS) que imitan a los oligosacáridos de la leche materna han sido estudiados, los resultados sugieren que la suplementación no se asocia con disminución de la incidencia de ECN.
- La inulina de acuerdo a un ensayo aleatorizado controlado en Turquía tampoco se asocia con disminución de la presentación de ECN.
- La lactosa, en un estudio realizado en Israel con 28 prematuros en los que se usó lactulosa, demostró que la incidencia de ECN, infección invasiva y la mortalidad fue menor en los neonatos que recibieron lactulosa. (81,82)

Para disminuir la incidencia de ECN es importante combinar varias estrategias, las acciones necesarias para lograrlo incluyen: utilizar un protocolo de alimentación estandarizado, priorizar la lactancia materna, uso de probióticos y restringir el uso de antibióticos innecesarios.

Tabla 4. Prevención de la ECN

Medidas asociadas a la prevención NEC	Intervención	Efectividad (Calidad)
Estrategia de alimentación	Priorizar los alimentos con leche humana	Consiste en factores de crecimiento, oligosacáridos, inmunoglobulinas (Alta calidad)
	Seguir protocolos de alimentación estandarizados	Limita la variabilidad de la interfaz entre proveedores (Calidad moderada)
Administración de medicamentos	Limite el uso de bloqueadores del receptor de histamina	El pH ácido gástrico limita el sobrecrecimiento bacteriano (calidad moderada)
	Limite la administración innecesaria y prolongada de antibióticos	Administración de antibióticos; menos de 5 días para cultivos negativos (calidad moderada)
Prevención de la anemia.	Pinzamiento tardío del cordón umbilical	La prevención de la anemia puede mantener una perfusión intestinal adecuada (Baja calidad para el pinzamiento tardío del cordón; calidad moderada para evitar la anemia severa)
	Evitar la anemia severa	

Elaborado por: Janine Bermúdez

Fuente: Bühner, C; Fischer, H. S; Wellmann, S Nutritional interventions to reduce rates of infection, necrotizing enterocolitis and mortality in very preterm infants. 2019 (81)

CAPITULO III

METODOLOGÍA

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo determinar los factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos ingresados en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2018-2019.

Diseño de la investigación

El universo está conformado por todos los recién nacidos menores de 37 semanas gestación, con peso menor a 1500 gramos, menores de 28 días de vida, atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde de la ciudad de Guayaquil en el período 2018-2019, se obtuvo un número de 313 pacientes.

No se ha realizado un método de muestreo estadístico pues se tomó a la totalidad de pacientes observados durante este período que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Participantes del estudio

Se estudiaron 2 grupos (casos y controles) los cuales se definieron como:

- **Casos:** Recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, con peso menor de 1500 gramos, que desarrollaron ECN y estuvieron expuestos o no a la alimentación, asfixia, cateterización de vasos, sepsis, transfusiones sanguíneas, tipo de parto, oxigenoterapia, aminas, anemia, persistencia de ductus y nutrición parenteral.
- **Controles:** Recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, con peso menor de 1500 gramos, que no desarrollaron ECN y estuvieron expuestos o no a la alimentación, asfixia, cateterización de vasos, sepsis, transfusiones, tipo de parto, oxigenoterapia, aminas, anemia, persistencia de ductus y nutrición parenteral.

Criterios para la selección de la muestra.

Criterios de inclusión:

- Neonato menor de 37 semanas de gestación, con peso menor a 1500 gramos y edad menor a 28 días.

Criterios de exclusión

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Neonatos con malformaciones del aparato digestivo
- Perforación intestinal espontánea
- Neonatos con cromosomopatías
- Neonatos con cardiopatías complejas
- Neonatos con enfermedad pulmonar

Método de recolección de la información

Como instrumento para el desarrollo de esta investigación se utilizó la base de datos del sistema informático del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, donde la información fue solicitada de acuerdo al código CIE-10 (P77) Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido, (P073) Otros recién nacidos pretermino, (P050) Bajo peso, (P051) Pequeño para la edad gestacional. Posteriormente se revisaron las historias clínicas de cada paciente a partir del sistema SERVINTE (Registros de historia clínica del departamento de Información y Estadísticas) e ingresaron al estudio solo los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Técnicas de recolección de información

Para realizar el marco teórico se utilizaron motores de búsqueda como PubMed, Imbiomed, Scopus y Medline; fuentes bibliográficas como UptoDate y Medscape para fundamentar los referentes científicos de esta investigación.

La recolección de la información se realizó mediante la evaluación de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo de estudio.

Todos los datos obtenidos y de importancia para la investigación se consolidaron en una base de datos en Microsoft Excel 2016, y posteriormente se analizaron con el estadístico SPSS 23, para obtener frecuencias absolutas, relativas, y correlación de variables.

Técnicas de análisis estadístico

La información recolectada fue ingresada en una base de datos y analizada en el programa estadístico SPSS VERSION 23 para sistema IOS.

Para las variables cuantitativas se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, media, mediana, moda, y medidas de dispersión desvío estándar y rango intercuartil; para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes.

Se realizó una comparación para las variables categóricas, mediante el estadístico Chi² para las variables cualitativas, con intervalos de confianza al 95% y valores p menores a 0,05 para significancia estadística; se estimó la prueba t Student para las variables cuantitativas, con intervalos de confianza al 95% y valores p menores a 0,05 para significancia estadística.

La asociación de riesgo se realizó con la razón de momios OR su respectivo intervalo de confianza al 95% y significancia estadística de p menor de 0.05%.

Operacionalización de variables

Tabla 5. Operacionalización de variables.

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*			
Enterocolitis necrotizante	Presencia de enterocolitis necrotizante	Si -No	Categórica Dicotómica
Mortalidad	Estado vital	Si -No	Categórica Dicotómica
VARIABLES INDEPENDIENTES, PREDICTIVAS O ASOCIADAS*			
Asfixia perinatal	APGAR al nacer	Depresión Leve (APGAR 5-7 a los 5 minutos) Asfixia Moderada (APGAR 3-4 a los 5 minutos)	Categórica ordinal

		Asfixia Severa (APGAR < 3 a los 5 minutos)	
Cateterización de vasos	Colocación de catéter umbilical	Presencia Ausencia	Catagórica Nominal
	Colocación de catéter percutáneo	Presencia Ausencia	Catagórica Nominal
Sepsis	Sepsis clínica	Presencia Ausencia	Catagórica Nominal
	Hemocultivo	Positivo Negativo	Catagórica Nominal dicotómica
Transfusión de paquete globular	Ameritó trasfusión sanguínea	Si – No	Catagórica nominal dicotómica
Anemia	Valor de Hb de acuerdo a EG y días de vida	Si-No	Catagórica nominal dicotómica
Vía de nacimiento	Vía por la cual se produjo el parto	Vaginal Cesárea	Catagórica Nominal
Oxigenoterapia	Soporte de oxígeno para la respiración	VM CPAP OAF CN Ninguno	Catagórica Nominal
Aminas	Recepción de aminas vasopresoras	Si-No	Catagórica nominal dicotómica
Persistencia de Ductus Arterioso	Presencia de ductus arterioso en el paciente	Si-No	Catagórica nominal dicotómica
Tipo de alimentación	Tipo de nutrición enteral que recibió el paciente	Leche materna Mixta Fórmula No recibio	Catagórica Nominal
Nutrición Parenteral	Recibió nutrición parenteral	Si-No	Catagórica nominal dicotómica
Días de inicio de la alimentación.	Días después del cual inicio la nutrición enteral	>4 días < 4 días No recibió	Catagórica Nominal
Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo)*			
Edad Gestacional	Ballard físico	Semanas de edad gestacional: Menores 28 SG 28-31 SG 32-33 SG 34-36 SG	Numérica Intervalo
Género	Características sexuales externas	Masculino Femenino	Catagórica Nominal dicotómica
Peso al nacimiento	Peso en gramos al nacimiento	560-800 gramos 801-1200 gramos 1201-1499 gramos	Numérica Continua
Trofismo	Peso para la edad gestacional	PEG, AEG, GEG	Catagórica Ordinal
Edad de inicio de ECN	Días de vida al inicio de la ECN	0 - 7 días 8 - 14 días 15 - 28 días	Numérica Intervalo

Autor: Janine Bermúdez MD

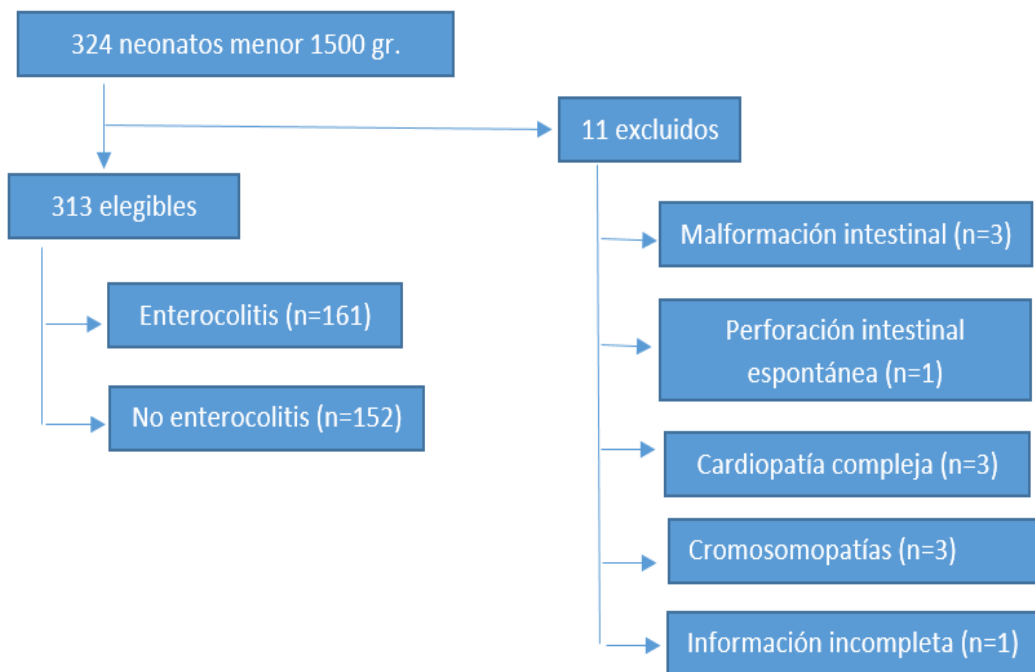
Fuente: Departamento de estadística HRGE

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se revisaron los registros médicos de 324 recién nacidos, de los cuales 313 cumplieron los criterios de inclusión; se excluyeron 11 pacientes: 3 que presentaron malformación intestinal (gastrosquisis, Ano imperforado y atresia duodenal); 1 paciente con perforación intestinal espontánea; 3 pacientes con cardiopatías complejas (transposición de los grandes vasos, estenosis mitral, estenosis de las ramas pulmonares); 3 neonatos con cromosomopatías (síndrome de Goldenhar, trisomía 21, traslocación desbalanceada entre cromosomas acrocéntricos) y 1 prematuro con información incompleta. (Figura 1)

Figura 1. Población de estudio



Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

Las variables categóricas se reportaron como porcentajes, y las variables cuantitativas como desviación estándar o rango intercuartil (RIC) en dependencia de la normalidad demostrada a cada variable a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó

una prueba de bondad de ajuste con Chi 2 para determinar si fueron grupos comparables para el análisis.

Tabla 6. Variables demográficas

Variable	Masculino		Femenino		p valor
	N	%	N	%	
Género	151	48.2	162	51.8	0.53
	Media	RIC	Media	RIC	
Edad Gestacional	31.07	30-32	31.2	30-32	0.24
PESO (g)	1215	1092-1376	1175	1017-1362	0.47

Fuente: Departamento de estadística HRGE

Autor: Janine Bermúdez MD

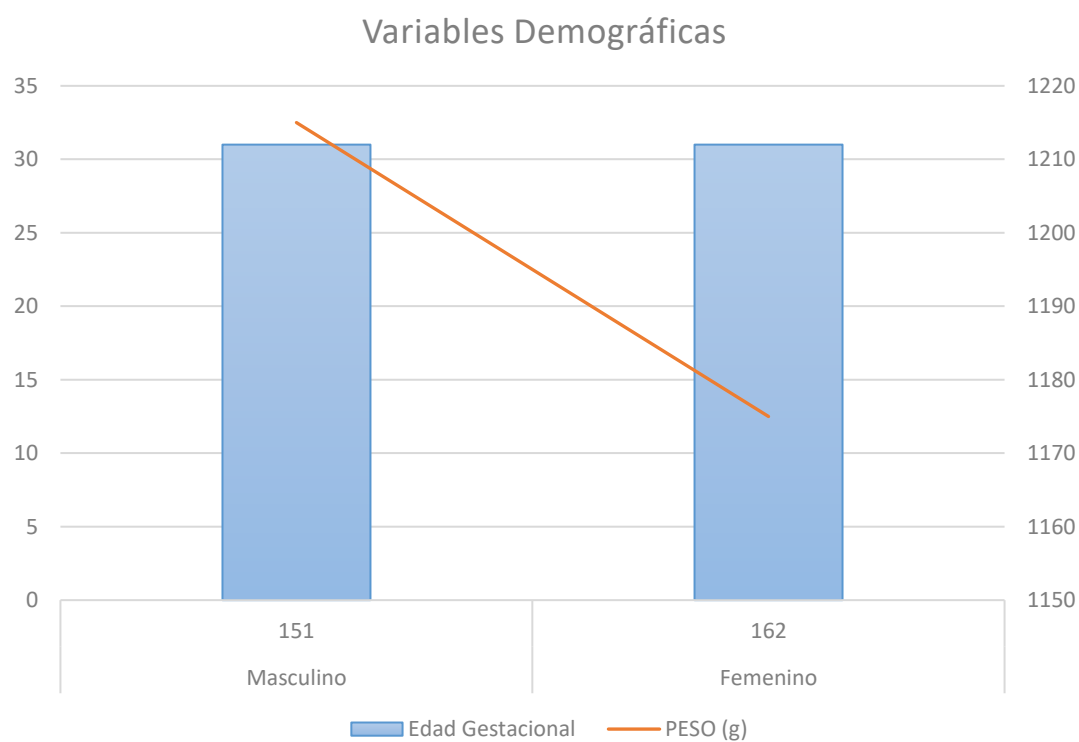


Figura 2. Variables demográficas

La tabla 6 correspondiente a la demografía del estudio, que muestra una cantidad comparablemente equivalente de pacientes del sexo masculino (48.2%) y femenino (51.8%); la edad gestacional y el peso son comparables entre los sexos, sin evidencia de diferencia significativa. (Tabla 6)

Tabla 7. Frecuencia de Enterocolitis Necrotizante en la población

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	152	48.57	48.6	48.6
	SI	161	51.43	51.4	100.0
	Total	313	100.0	100.0	

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

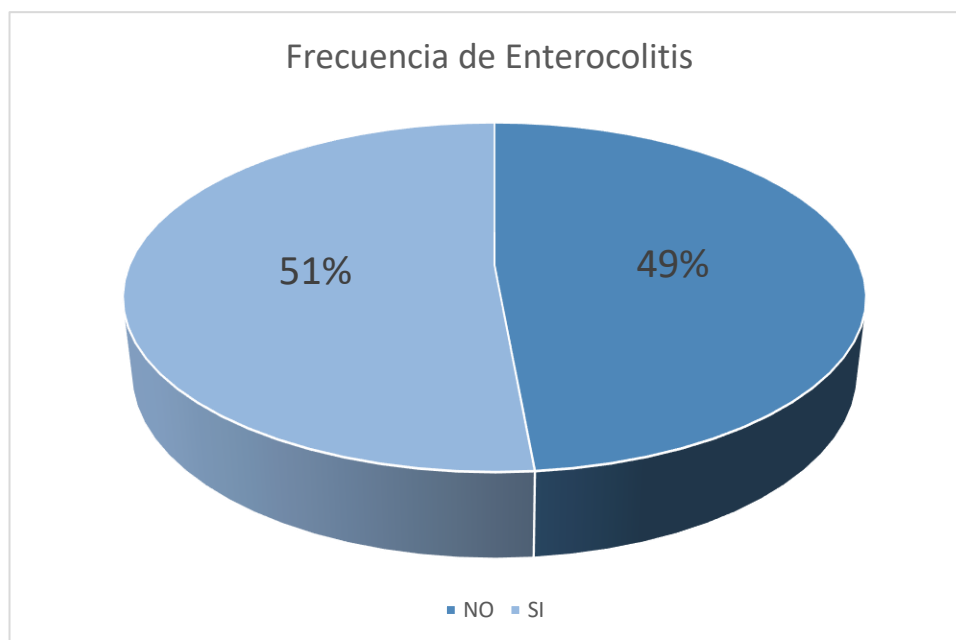


Figura 3. Frecuencia de Enterocolitis Necrotizante

De acuerdo con los resultados de la tabla 7, la ECN con mayor frecuencia en la población estudiada con un 51% versus el 49% de neonatos que no presentó la enfermedad, con una prevalencia del 1.44%.

Tabla 8. Tabla comparativa de características demográficas

	ECN		NO ECN		p valor
	Media	RIC	Media	RIC	
Peso (g)	1132.4	1389	1261.3	1357	0.12
Edad Gestacional(s)	30.86	11	31.49	10	0.24

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

En la Tabla 8, se puede observar un peso y la edad gestacional comparable entre los casos y los controles, se tiene una media de peso de 1132 gramos para los pacientes con ECN y una edad gestacional de 30.86 semanas.

Características demográficas de los pacientes con Enterocolitis Necrotizante

Tabla 9. Distribución por Género

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Masculino	64	39.8	39.8	39.8
Femenino	97	60.2	60.2	100.0
Total	161	100.0	100.0	

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

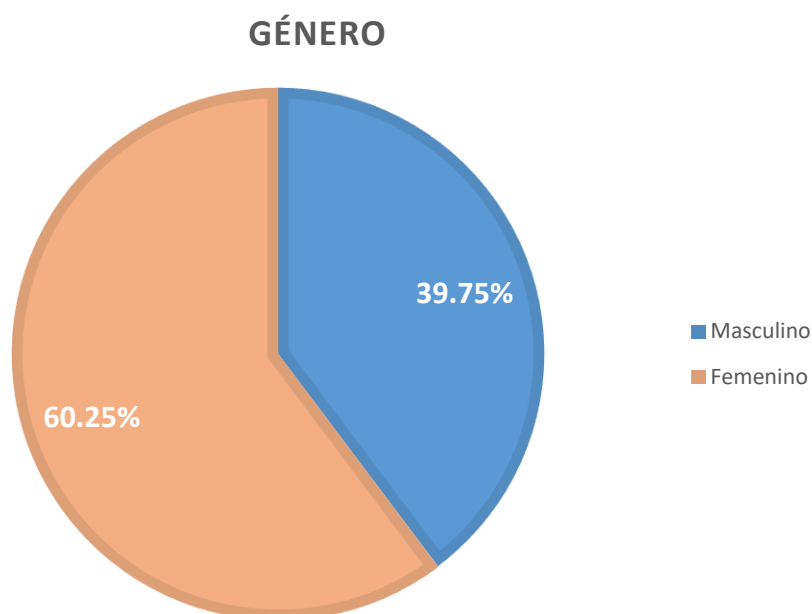


Figura 4. Género de los pacientes con ECN

De acuerdo a los resultados obtenidos se pudo observar que del total de pacientes con ECN un 60.25 % corresponde al género femenino, mientras que al género masculino le corresponde el restante 39,8% (Tabla 9)

Tabla 10. Distribución por Edad Gestacional

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido < 28 Semanas	27	16.77	16.8	16.8
28-31 Semanas	69	42.86	42.9	59.7
32-33 Semanas	35	21.74	21.7	81.4
34-36 Semanas	30	18.63	18.6	100.0
Total	161	100.0	100.0	
Media	30.86			
Des. Estándar	2.0			

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

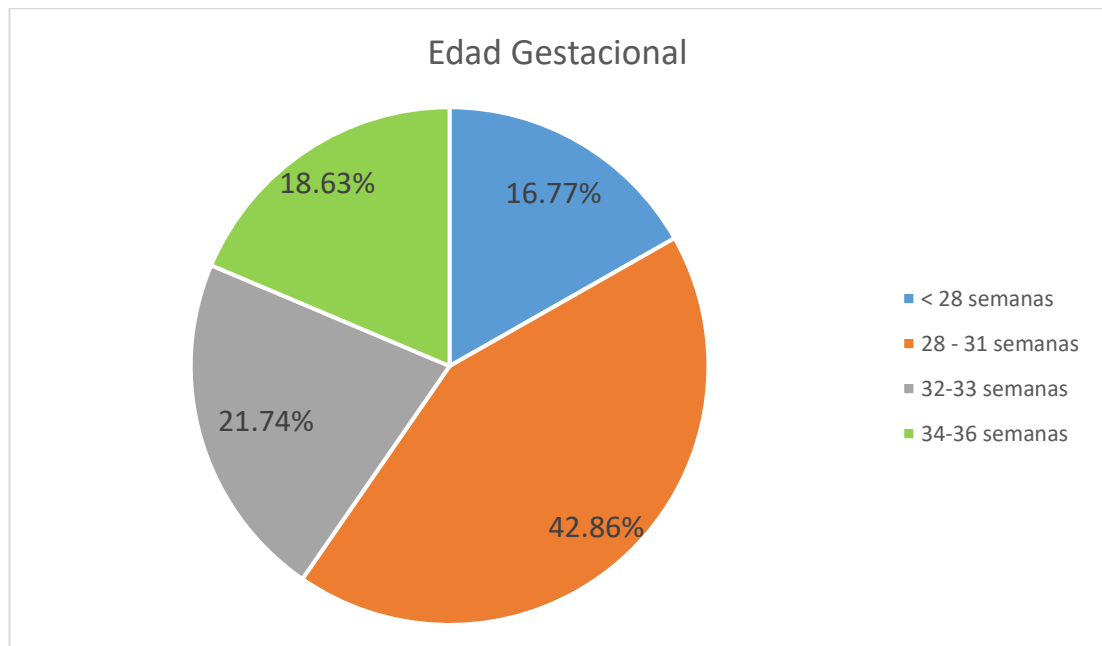


Figura 5. Edad Gestacional de los pacientes con ECN

La edad gestacional en la que el mayor número de neonatos presentó ECN correspondió al rango de 28-31 semanas con un 42.86%, seguido del rango de 32-33 semanas con un 21.74%. La media de edad gestacional fue de 30.8 ± 2 semanas. (Tabla 10)

Tabla 11. Distribución por Peso

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	560-800 gr	9	5.6	5.6	5.6
	801-1200 gr	81	50.3	50.3	55.9
	1201-1496 gr	71	44.1	44.1	100.0
	Total	161	100.0	100.0	
	Media	1132			
	Des. Estándar	244			

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

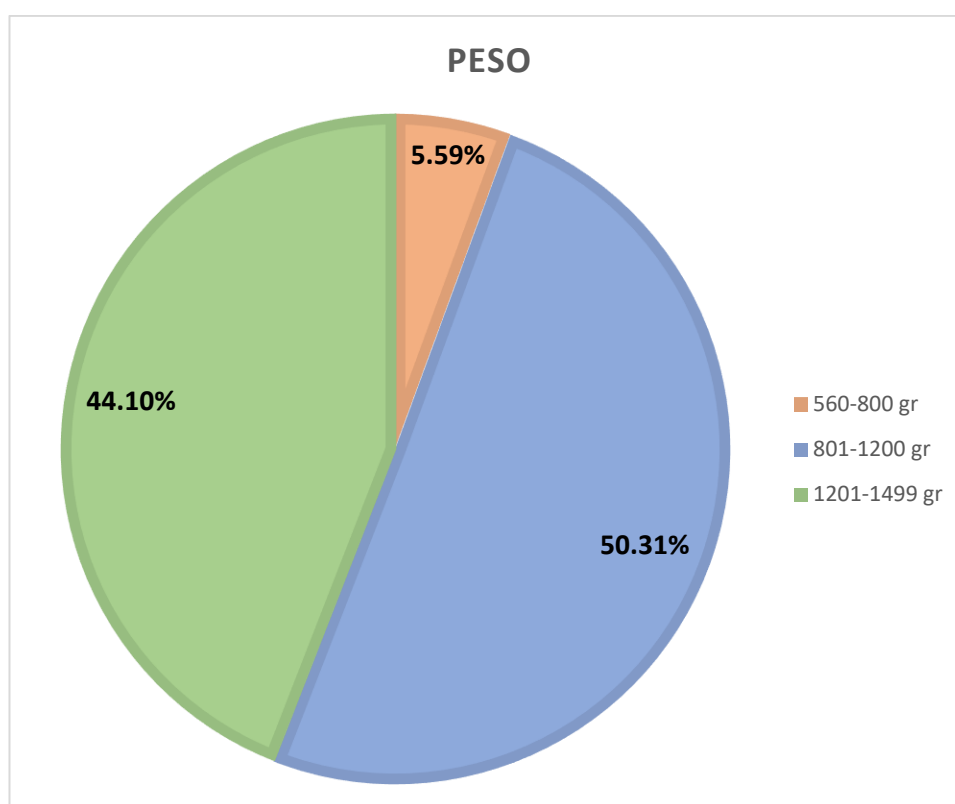


Figura 6. Peso promedio de los pacientes con ECN

En cuanto al peso se pudo observar que los pacientes con pesos comprendidos entre 801 – 1200 gramos fueron los que presentaron con mayor frecuencia ECN con un porcentaje del 50.31%, seguidos de los prematuros con peso entre 1201- 1499 gramos con un 44.1%, mientras que en los recién nacidos con peso entre 560 -800 gramos representaron un 5.59%. El peso promedio fue 1132 gramos \pm 244 gramos (Tabla 11)

Tabla 12. Trofismo de los pacientes con ECN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	AEG	82	50.9	50.9	50.9
	PEG	79	49.1	49.1	100.0
	Total	161	100.0	100.0	

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

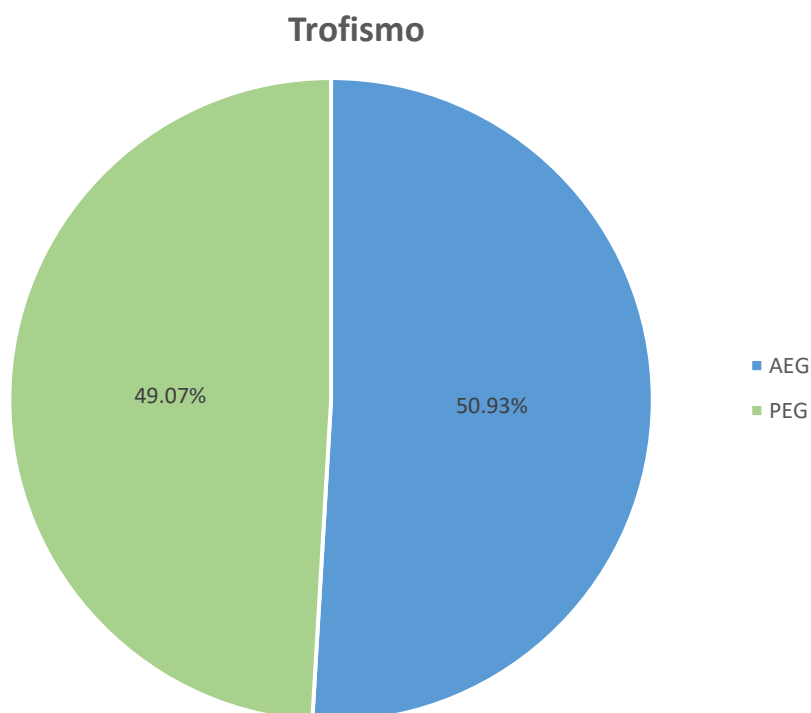


Figura 7. Trofismo de los pacientes con ECN

En los pacientes con ECN no se observó diferencia significativa entre los pacientes adecuados para la edad gestacional y los pequeños para la edad gestacional. Ningún paciente fue clasificado como adecuado para la edad. (Tabla 12)

Tabla 13. Severidad de la ECN de acuerdo a los Criterios de Bell Modificados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	IA	59	36.6	36.6	36.6
	IB	9	5.6	5.6	42.2
	IIA	66	41.0	41.0	83.2
	IIB	13	8.1	8.1	91.3
	IIIA	6	3.7	3.7	95.0
	IIIB	8	5.0	5.0	100.0
	Total	161	100.0	100.0	

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

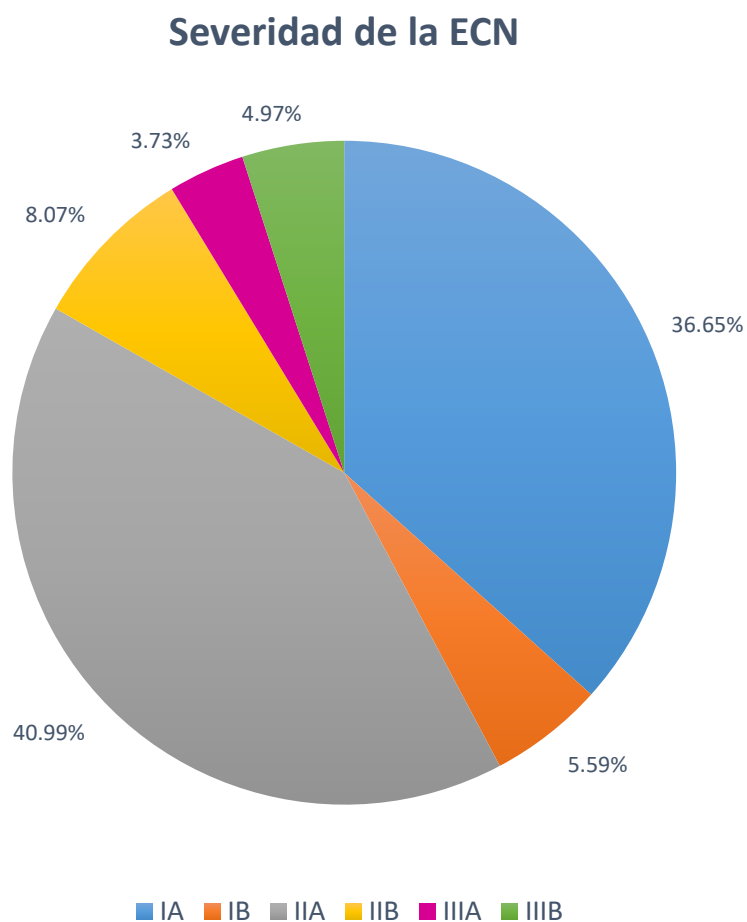


Figura 8. Severidad de la ECN

Al valorar la severidad de la ECN de acuerdo a los criterios de Bell modificados, se observó que la mayoría de neonatos presentaron estadios mas leves de la enfermedad

(IA en el 36.65% y el IIA en el 40.99%), mientras que los estadíos más severos se observaron con menor frecuencia (IIIA 3.37% y IIIB 4.9%). (Tabla 13)

Tabla 14. Edad en que se presentó la ECN

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1-10 días	124	77.0	77.0	77.0
11-20 días	26	16.1	16.1	93.2
21-28 días	11	6.8	6.8	100.0
Total	161	100.0	100.0	
Media	8			

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

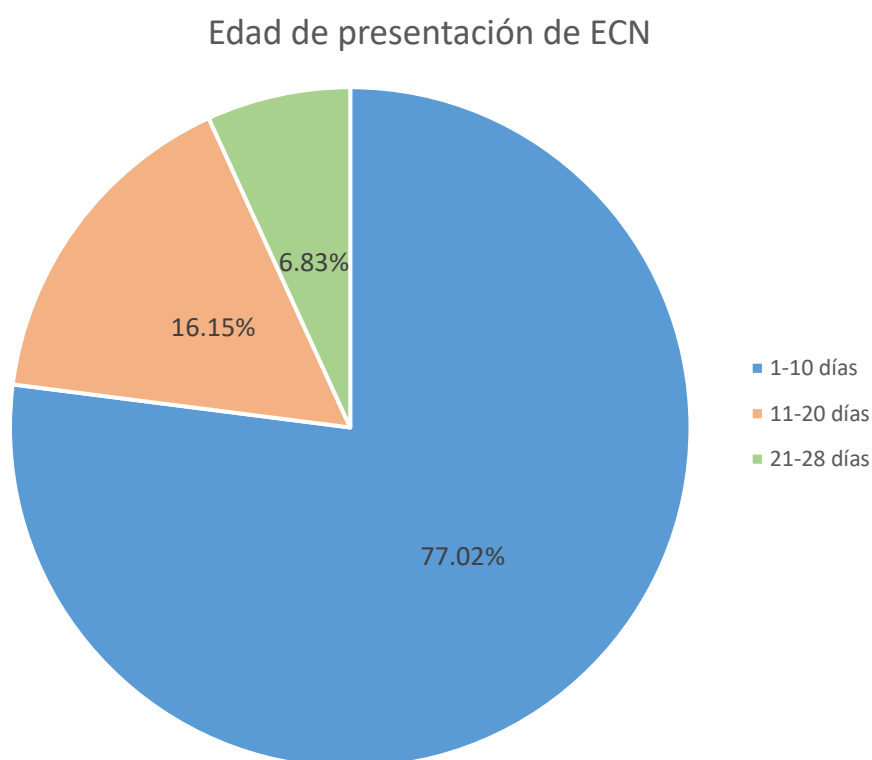


Figura 9. Edad de presentación de ECN

La edad en la que se presentó la Enterocolitis necrotizante estuvo comprendida entre los 1 al 28 días, el mayor número de neonatos presentó la enfermedad durante la primera semana de vida (un 77.02% de los casos), el 16.15% presentó ECN entre los 11-21 días de vida y solo el 6.83% la presentó posterior a la tercera semana de vida. (Tabla 14)

Tabla 15: Factores de riesgo para desarrollar ECN.

Variable	ECN		No ECN		p valor
	N	%	N	%	
Género					
Masculino	71	47.0%	80	53.0%	0.08
Femenino	90	55.6%	72	44.4%	
Trofismo					
PEG	73	53.7 %	63	46.3%	0.281
AEG	88	49.7%	89	50.3%	
Vía de Nacimiento					
Vaginal	28	50%	28	50%	0.46
Cesárea	133	51.8%	124	48.2%	
Oxigenoterapia					
VM	132	53.4%	115	46.6%	0.25
CPAP	19	42.2%	26	57.8%	
OAF	2	66.7%	1	33.3%	
CN	1	100%	0	0.0%	
Hood	2	22.2%	7	77.8%	
Ninguno	5	62.5%	3	37.5%	
Aminas					
Si	96	47.3%	107	52.7%	0.041
No	65	59.1%	45	40.9%	
Sepsis					
Si	155	51.3%	147	48.7%	0.83
No	6	54.5%	5	45.5%	
Cateterización					
Umbilical	34	79.1%	9	20.9%	0.0003*
Central	0	0.0%	1	100%	
Percutánea	127	47.2%	142	52.8%	

*p<0.05: estadísticamente significativo

PEG: pequeño para la edad gestacional, AEG: adecuado para la edad gestacional, VM: ventilación Mecánica, CPAP: continue positive airway pressure, OAF: Oxígeno alto flujo, CN: cánula nasal.

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

Al realizar un análisis multivariado de los factores que pueden desencadenar un episodio de enterocolitis necrotizante se observó que aunque porcentualmente hubo una mayor incidencia en el género femenino ésta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Tabla 15)

La variable pequeño para la edad gestacional (PEG) demostró mayor cantidad porcentual en pacientes con enterocolitis necrotizante (53.7%) comparado con los controles (46.3%), pero la misma que no demostró una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 15)

La vía de nacimiento no demostró diferencia entre casos y controles, aunque es llamativa la cantidad de cesáreas practicadas en la unidad de salud, la que supera a los partos por vía vaginal en un ratio 4,75:1. (Tabla 15)

Entre los distintos tipos de soporte de oxígeno, la ventilación mecánica fue la más prevalente de las terapias tanto en neonatos con ECN como en pacientes sin ECN. En esta serie de casos el uso de VM o cualquier otra terapia no demostró un aumento de la probabilidad de desarrollo de ECN, al realizar una distribución dicotómica de la oxigenación entre ventilación mecánica y oxigenoterapia no invasiva, la ventilación mecánica invasiva demostró aumentar el riesgo de ECN pero sin diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 15)

El uso de aminas vasopresoras e inotrópicas fueron asociadas de manera significativa con la ausencia de desarrollo de ECN; el análisis bivariado con la mortalidad demostró menor mortalidad en los pacientes con vasopresores que aquellos que no lo recibieron con diferencia estadísticamente significativa entre el uso de aminas vasopresoras y la mortalidad $p < 0.05$. (Tabla 15).

Los pacientes sépticos desarrollaron en mayor medida ECN (casos 51,3% versus controles 48.7%), pero esta variable mantuvo una significancia de $p = 0.8$, por lo que no determino un factor de riesgo en esta serie de casos y controles. (Tabla 15)

Tabla 16. APGAR y ECN

	ECN		NO ECN		
	N	%	N	%	
Grados de Asfixia					
No Asfixia	45	45.9	53	54.1	0.09
Depresión Leve	48	64.0	27	36.0	
Asfixia Moderada	56	49.1	58	50.9	
Asfixia Severa	12	46.9	14	53.8	

p<0.05: estadísticamente significativo

ECN: Enterocolitis necrotizante.

Fuente: datos recolectados por el autor

Autor: Janine Bermúdez MD

Cuando se analizó el grado de asfixia y su correlación con la probabilidad de desarrollar ECN, la misma no demostró diferencia estadísticamente significativa (Tabla.} 14). Al hacerun análisis de los subgrupos de asfixia moderada y grave tampoco hubo evidencia suficiente para determinar asociación de riesgo con un nivel de significancia del 5%. (Tabla 16)

Al valorar el uso de catéteres, se observó que la vía percutánea fue acceso vascular más utilizado tanto en el grupo de casos (n=127/313) como el de controles (n=142/313), seguido del uso de vías umbilicales (casos: 34/313; controles 9%313). (Tabla 15)

La cateterización umbilical, percutánea y central fueron comparadas y se observó una diferencia significativa entre aquellos a los que se les realizó cateterismo umbilical demostrando en el análisis de regresión logística binaria una asociación con razón de OR 5.20 IC 95% (1.95-9.14) p = 0.003. (Tabla 15)

Al compararse los subgrupos de cateterización percutánea (abordaje por safena vs abordaje por vena cefálica/basílica), el acceso por safena mostró una correlación de riesgo para ECN con un OR 4.50 IC 95% (2.45-8.29) p = 0.0001. (Tabla 17)

Tabla 17. Factores de riesgo para desarrollo de ECN.

Variable	ECN		No ECN		p valor
	N	%	N	%	
Sitio de Catéter Percutáneo					
Vena Cefálica/basílica	77	38.1%	125	61.9%	0.0001*
Vena Safena	50	73.5%	18	26.5%	
No Percutáneo	34	79.1%	9	20.9%	
Persistencia de Ductus					
Si	46	64.8%	25	35.2%	0.01*
No	115	47.5	127	52.5%	
Anemia					
Si	104	56.2%	81	43.8%	0.04*
No	57	44.5%	71	55.5%	
Transfusión Sanguínea					
Si	70	47.0%	79	53.0%	0.08
No	91	55.5%	73	44.%	
Nutrición Parenteral					
Si	161	51.8%	150	48.2%	0.23
No	0	0.0%	2	100%	
Tipo de Alimentación					
Materna	57	39.3%	88	60.7%	0.001*
Fórmula	62	63.3%	36	36.7%	
Mixta	8	30.8%	18	69.2%	
No Recibió	34	77.3%	10	22.7%	
Días de inicio					
<4 días	98	46.2%	114	53.8%	0.001*
>4 días	29	50.9%	28	49.1%	
No Recibió	34	77.3%	10	22.7%	

*p<0.05: estadísticamente significativo

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

La persistencia de ductus arterioso se observó en el 22% de los pacientes estudiados, el análisis estadístico reveló que el DAP se asoció de manera significativa con el

posterior desarrollo de ECN con un OR 2.03 IC 95% (1.17-3.51) $p=0.01$. (Tabla 17). Cuando se asoció el tamaño del ductus con la probabilidad de desarrollar ECN, no se observó diferencias significativas ($p=0.91$). (Tabla 18)

Tabla 18. Tamaño de ductus y relación con ECN

	ECN		NO ECN		
	Media	RIC	Media	RIC	
Ductus arterioso					
Tamaño	2.32	4	2.29	4	0.91

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

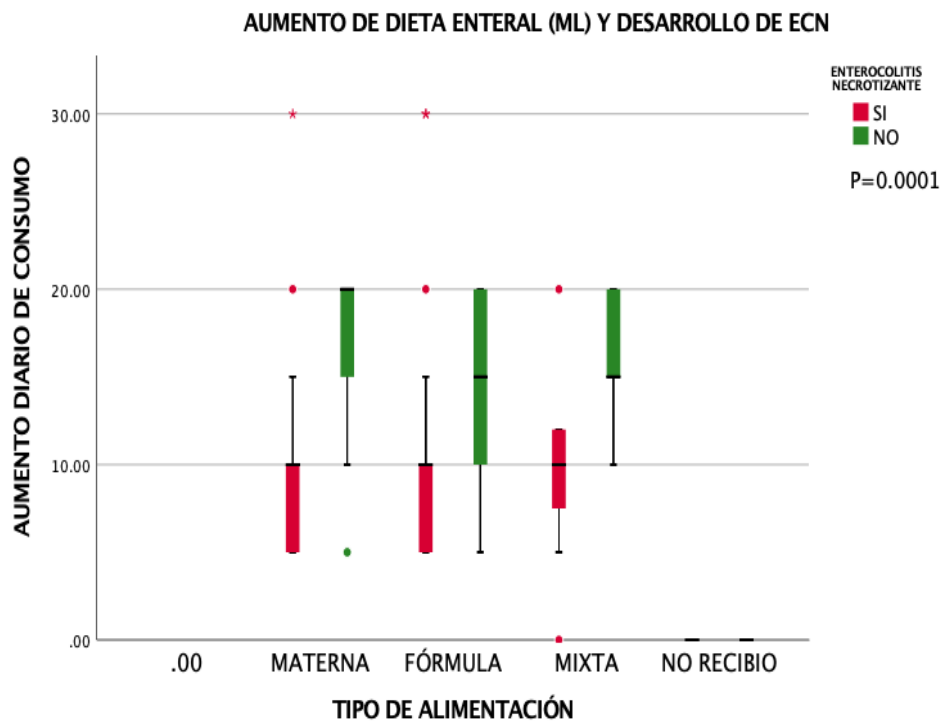
La anemia se presentó con mayor frecuencia en el grupo de casos (56.2%) y se vio relacionada de manera significativa con la probabilidad de desarrollar ECN con un OR 1.59 IC 95% (1.01-2.5) $p=0.04$. En tanto que la transfusión sanguínea demostró tendencia a la disminución del riesgo de ECN sin alcanzar valores de significancia estadística. (Tabla 17)

De acuerdo al tipo de nutrición, se observó que en el grupo control la mayoría de pacientes fue alimentado con leche materna ($n=88$), mientras que en el grupo que presentó ECN la alimentación con leche de fórmula fue la más prevalente ($n=62$). (Tabla 17)

El análisis de la nutrición parenteral no mostró diferencia significativa, al contrario de lo observado en la nutrición enteral en donde la leche materna disminuyó el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante con un OR 0.4 IC 95% (0.62-0.25) $p=0.0001$. Cuando comparamos el uso de dieta enteral mixta versus el ayuno, se observó que la dieta mixta disminuye el riesgo de ECN con un OR 0.39 IC 95% (0.92-0.16) $p=0.02$; mientras que el uso de fórmula se asoció con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad con un OR 2.01 IC 95% (1.23-3.29) $p=0.005$. El no recibir ningún tipo de alimentación también aumentó la probabilidad de desarrollar ECN en OR 3.80 IC 95% (1.80-8.00) $p=0.0002$. (Tabla 17)

Cuando se analizó el día de vida en el que se inició la alimentación, el estudio determinó que el inicio tardío de la nutrición (posterior al cuarto día) no aumentó el riesgo para desarrollar ECN, pero alimentar a los neonatos antes del cuarto día de vida constituye un factor protector ($p=0.001$). (Tab. 17)

Figura 10. Aumento de alimentación enteral y desarrollo de ECN



Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

La determinación de la cantidad de alimentación y su influencia sobre el desarrollo de ECN es importante, se demostró que aquellos pacientes que desarrollaron ECN recibieron un menor volumen de leche por vía enteral (menos de 20ml/kg) en relación con los que no la desarrollaron. (Fig. 10).

Tabla 19. Mortalidad acumulada

		Mortalidad		Total
		SI	NO	
ECN	Recuento	70	91	161
	%	43.48%	56.52%	100.0%
NO ECN	Recuento	29	123	152
	%	19.08%	80.92%	100.0%
Total	Recuento	99	214	313
	%	31.63%	68.37%	100.0%

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

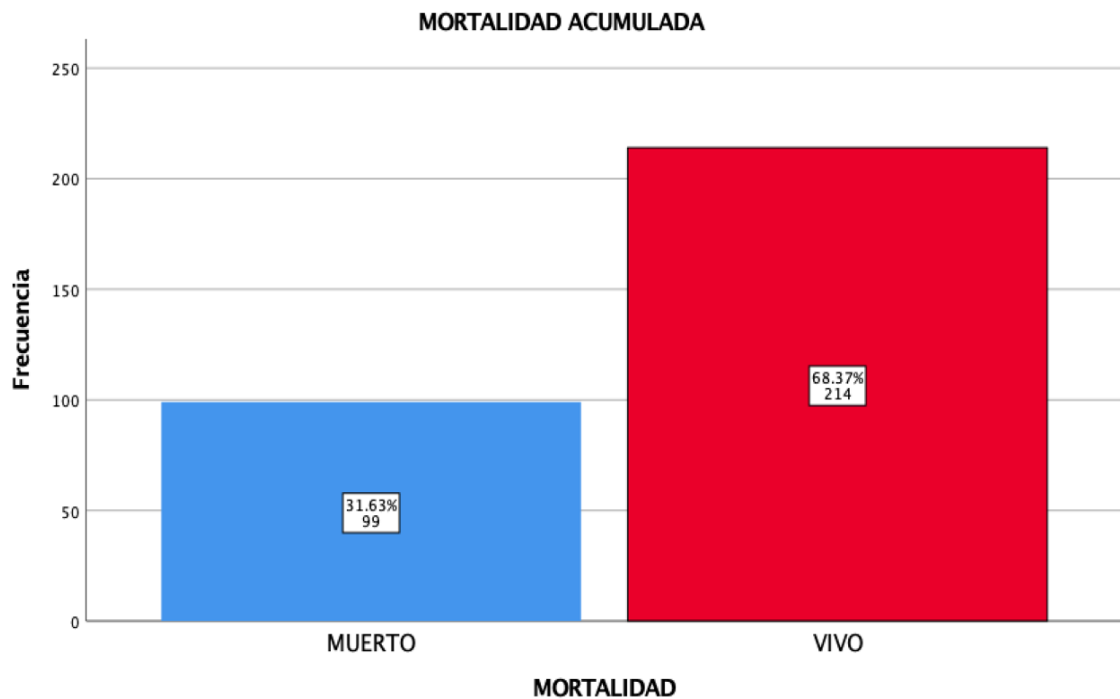


Figura 11. Mortalidad acumulada

De los 313 pacientes estudiados murieron 99, con una mortalidad acumulada del 31.63%, una incidencia Acumulada de mortalidad: 14.05%, una tasa de mortalidad: 14.1 x100 personas/año y una tasa de supervivencia: 68.4x100 personas/año. (Tabla 19)

Tabla 20. Mortalidad de acuerdo al grupo de pacientes

MORTALIDAD		N	%
ECN	SI	70	22.36
	NO	91	29.07
NO ECN	SI	29	9.27
	NO	123	39.30
TOTAL		313	100

Autor: Janine Bermúdez MD

Fuente: Departamento de estadística HRGE

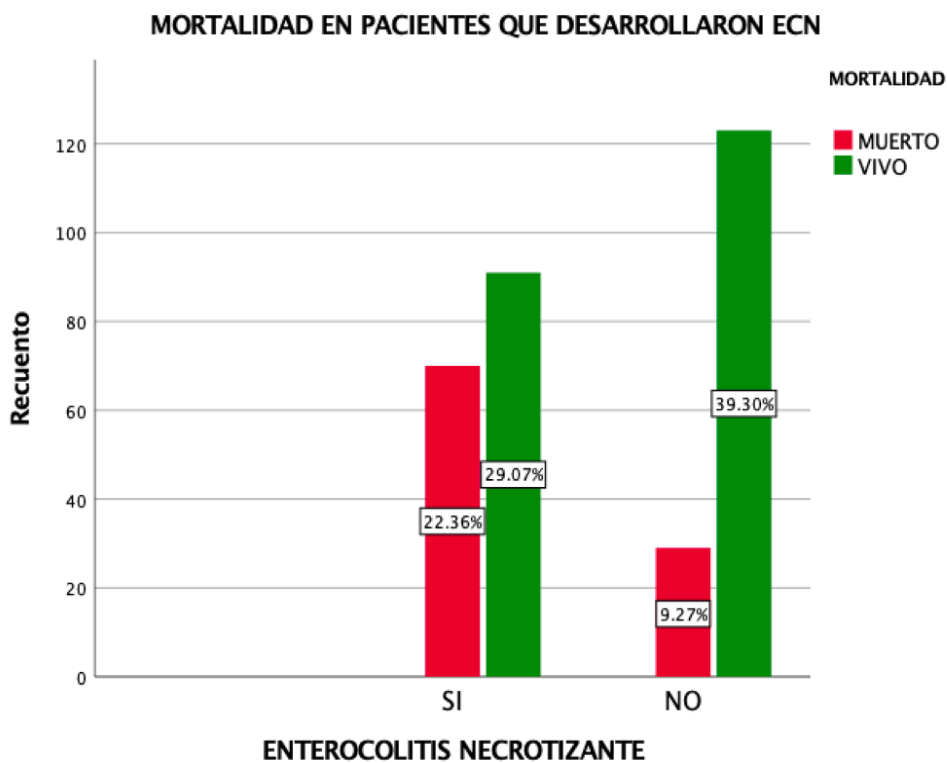


Figura 12. Mortalidad en pacientes que desarrollaron ECN

En la tabla 18, se puede evidenciar la mortalidad de acuerdo al grupo de pacientes que desarrollaron o no ECN y es llamativo el elevado porcentaje de neonatos que desarrollaron ECN y murieron (22.3%) versus el 9.27% que murió y no presentó la enfermedad.

Tabla 21. Factores de riesgo para mortalidad.

Variable	Muertos		Vivos		p valor
	Media	RIC	N	RIC	
Clasificación					
IA	12	0.06	36	0.20	0.01*
IB	5	0.25	7	0.25	
IIA	38	0.05	38	0.05	
IIB	5	-0.20	5	-0.20	
IIIA	4	0.20	1	0.20	
IIIB	5	-0.30	1	-0.30	
	N	%	N	%	
Aminas					
Si	73	36.0%	130	64.0%	0.01*
No	26	23.6%	84	76.4%	
Sepsis					
Si	95	31.5%	207	68.5%	0.47
No	4	36.4%	7	63.6%	
ECN					
Si	70	43.5%	91	56.5%	0.001*
No	29	19.1%	123	80.9%	

*p<0.05: estadísticamente significativo

ECN: Enterocolitis Necrotizante

Fuente: datos recolectados por el autor

Autor: Janine Bermúdez MD

La incidencia acumulada de la mortalidad fue desglosada de acuerdo a la severidad de la enterocolitis y se observó que el estadio IIA representó mayor riesgo de mortalidad, los pacientes con estadios más graves de enfermedad no demostraron mayor asociación con mortalidad, pero puede ser debido a que el número de casos para cada uno de los grupos restantes no era lo suficiente para demostrar diferencia significativa. (Tabla 21)

De acuerdo a la tabla 21, en el estudio se observó un mayor porcentaje de supervivencia en aquellos usaron aminas vasoactivas con suficiente evidencia para demostrar esta diferencia; la sepsis no fue un factor capaz de demostrar aumento en el desarrollo de ECN, aunque al analizar las causas de muerte en los distintos grupos de casos y control, el choque séptico fue el más prevalente con casi el doble de probabilidad de muerte en los pacientes que desarrollaron ECN. (Figura 13)

La presentación de ECN fue un factor importante de mortalidad con suficiente evidencia para demostrar asociación con un grado de significancia menor a 5% (Tabla 19).

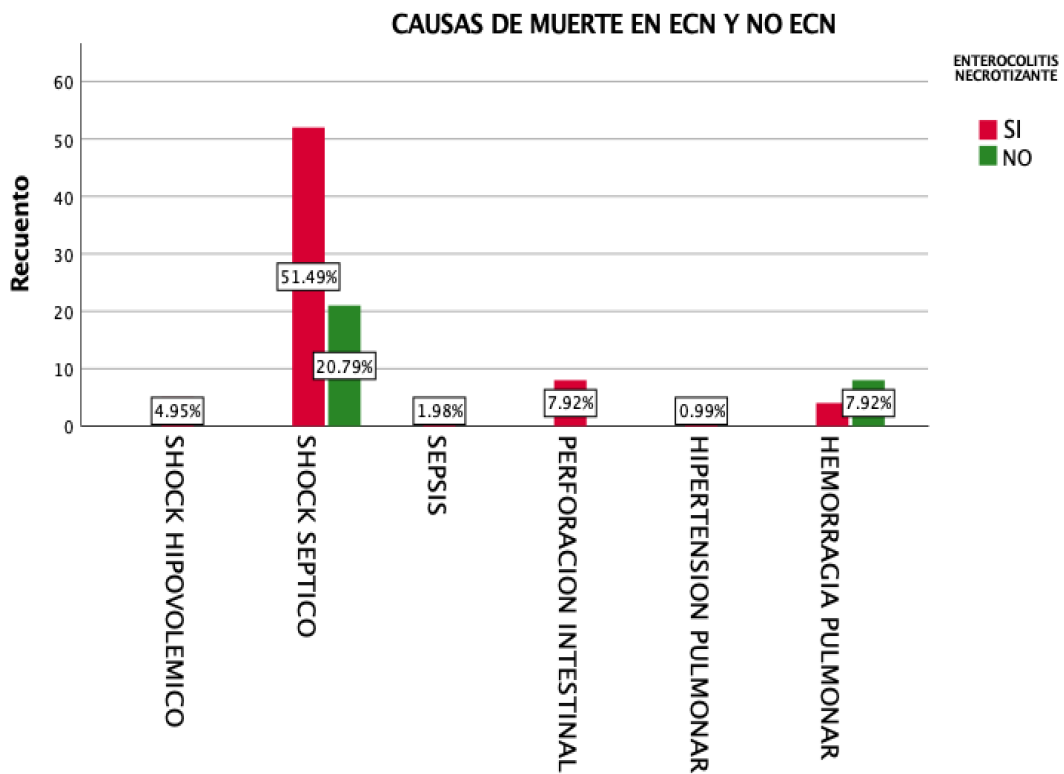


Figura 13. Causas de muerte en ECN y no ECN

La media de edad de muerte global fue de 27.4 días (Figura 14), mientras que la media de días en los cuales se presentaron los decesos en los pacientes con ECN fue alrededor de 31.62 días versus los 17.22 días en que murieron los que no cursaron con la enfermedad. (Tabla 22)

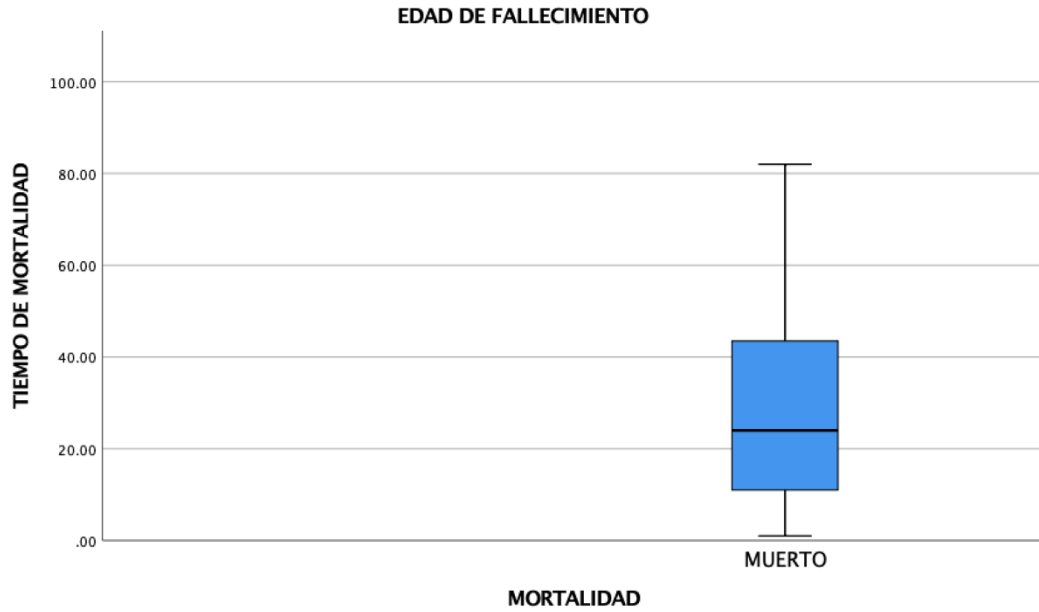


Figura 14. Media de edad de muerte global

Tabla 22. Tiempo de sobrevivida

Variable	ECN		NO ECN		p valor
	Media	DS	Media	DS	
Días de vida	31.62	17.95	17.20	18.4	0.001

Fuente: datos recolectados por el autor

Autor: Janine Bermúdez MD

DISCUSIÓN

De la población estudiada se observó que el mayor número de pacientes fueron femeninos (51% de los casos), con una edad media de 31 semanas de gestación y un peso medio de 1215 gramos en el sexo masculino y de 1175 gramos en el sexo femenino.

De acuerdo a la literatura la prevalencia e incidencia de la ECN va en aumento, esto se debe probablemente a la mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros y el avance de los cuidados neonatales; la prevalencia de enterocolitis en ésta serie de casos fue del 1.44%, datos muy parecidos a los reportados en un estudio del 2010 en Reino Unido cuya prevalencia fue 2% (8).

En el presente estudio se encontró un patrón complejo de asociaciones entre ECN y numerosos factores relacionados con el neonato, eventos perinatales y los diferentes tratamientos recibidos durante su estancia hospitalaria.

Se ha sugerido que el sexo masculino es un factor de riesgo de ECN aunque no existe una explicación fisiopatológica clara (83), en contraparte estudios como el de Gagliardi (10) realizado en una muestra de 2035 neonatos, el sexo no se determinó como un factor de riesgo con significancia estadística, lo que concuerda con los hallazgos de este estudio donde a pesar de que la mayor cantidad de neonatos que presentaron enterocolitis fue de sexo femenino (55.6%), estadísticamente no se demostró una asociación directa con la enfermedad.

Cuando se analizó la prematuridad, se observó que el mayor porcentaje de neonatos que presentaron ECN correspondía a neonatos muy prematuros (EG 28-31 semanas) y a los prematuros moderados (EG 32-33 semanas) con una media de 31.36 semanas, lo que concuerda con estudios realizados por Nair (47) en EEUU y García en España (70), en el cual los prematuros 29-33 semanas presentaron más frecuentemente la enfermedad. Estos resultados pueden explicarse ya que en los neonatos menores de 32 semanas existe un déficit de inmunoglobulinas, que provoca un desequilibrio entre los factores pro y anti-inflamatorios.

El peso al nacer es el factor de riesgo más común para el desarrollo de ECN. En esta serie de casos el mayor porcentaje de neonatos con ECN (50.3%) presentó un peso

entre 820 – 1200 gramos (media de 1132 gramos), lo que se relaciona con la literatura mundial que indica que un peso más bajo al nacer aumenta el riesgo de morbilidad y de manera particular de ECN. La enfermedad se desarrolló mas frecuentemente entre el 1ero y 10mo día de edad postnatal (en un 77.02% de los casos), datos similares fueron observados por Bazaciu y García (18,70) que mostraron un promedio de 13.8 días de edad post natal en los neonatos de 30-31semanas que presentaron ECN.

Los estadios más severos de la enfermedad se presentaron en menor frecuencia (IIIA 3.37% y IIIB 4.9%) en comparación con los leves (IA en el 36.65% , el IIA en el 40.99% y el IIB 8.07%), estos datos se correlacionan con un estudio realizado en 158 unidades de cuidados intensivos neonatales en Reino Unido, en el cual de los 211 neonatos diagnosticados con ECN el 45% presentó el estadio I de la enfermedad y el 21% el estadio II, mientras que en Canadá los estadios II – III se presentaron en un 5.1% en los neonatos menores de 33 semanas (8). En ésta serie sólo el 3.7% de los pacientes requirió intervención quirúrgica (todos en estadio IIIB), datos por debajo de los reportados a nivel mundial, por ejemplo en un estudio de 8 años realizado en España el 11.3% requirió tratamiento quirúrgico (70), estos resultados podrían ser secundarios a que pocos pacientes presentaron estadios graves de la enfermedad.

Es llamativa la cantidad de pacientes que nacen por cesárea en la institución estudiada (257/313), lo cual puede obedecer al hecho de que el CHAM es un complejo especializado en la atención de embarazos de alto riesgo cuyo desenlace mayormente es quirúrgico. En ésta serie de casos y controles, esta vía de nacimiento no determinó diferencias estadísticamente significativas, datos similares fueron reportados por Miranda (71) en su estudio publicado en el 2006 donde nacer por cesárea o vía vaginal no se determinó como un factor relacionado con ECN, en contraparte Samuels (12) en su revisión sistemática mostró a la cesárea como un factor protector con un OR de 0.60.

El mayor trabajo respiratorio con necesidad progresiva de soporte tanto de oxigenoterapia como de ventilación asistida ha demostrado aumento del riesgo de ECN, algo que no se queda claro es sí, el mayor riesgo es asociado a la ventilación mecánica per se o es debido a un mayor estado de gravedad del paciente como lo reportó Choi en su trabajo en 2017 (84). En esta serie de casos la frecuencia de ECN fue mayor en los pacientes con necesidad de ventilación mecánica, pero no hubo

evidencia suficiente para demostrar un efecto sobre el aumento de la enfermedad, por lo que no se puede definir como un factor independiente asociado a ECN; lo cual no coincide con la literatura mundial como por ejemplo el estudio realizado en Italia en el mismo grupo etario en el que la ventilación mecánica si constituyó un factor de riesgo. Es probable que determinar un error estadístico tipo beta en esta serie de casos.

Los estudios sugieren que la asfixia perinatal hace más vulnerable al intestino del prematuro a estados de isquemia y por consiguiente el desarrollo de enterocolitis; el presente análisis se observó una frecuencia baja de pacientes con asfixia severa (8.3%), la asfixia moderada se presentó en un 36% y la depresión leve en un 31%, pero al realizar el análisis de regresión logística no se evidenció asociación de riesgo ($p=0.09$), hallazgos consistentes con los estudios realizados por Nair y Ahle (44,47) que mostraron que el nivel de asfixia y reanimación no afectó estadísticamente la incidencia de ECN en especial pacientes de menos de 31 semanas de gestación .

Las aminas vasoactivas son utilizadas para el soporte hemodinámico del paciente con sepsis grave y permite mantener niveles adecuados de flujo sanguíneo, lo que evita la progresión de ECN (85); en esta casuística el uso de vasopresores se identificó como factor protector con un OR 0.62 IC (0.38-0.99). Cuando se realizó el análisis por mortalidad las aminas demostraron también una disminución de la mortalidad con un OR 0.55 IC (0.32-0.93), podría ser importante analizar el momento en el cual se inició el vasopresor, para demostrar si el uso de aminas fue la causa de mejoría en la sobrevida, tal como lo analizó Burns en su estudio de inotrópicos. (86)

Aproximadamente del 20 – 30 % de los casos con ECN se asocian a bacteriemia, por lo que se sugiere a la sepsis como un factor que contribuye a la patogénesis de la ECN(12);en esta serie de casos se observó una frecuencia elevada de sepsis (ECN 51.3%, No ECN 48.7%), pero el análisis de regresión logística no demostró un aumento en el riesgo de desarrollar ECN ($p=0.83$).

El riesgo de ECN secundario al uso de catéteres umbilicales es controvertido, en esta serie de casos se demostró un evidente aumento en el riesgo de ECN cuando se realizó cateterismo umbilical en lugar del percutáneo, se observaron resultados similares en los estudios publicados por Nuñez y colaboradores (13), en el cual se evaluó a 500 neonatos y se observó que el 56% los casos que necesitaron la canalización de líneas umbilicales desarrollaron ECN (OR 5,34, IC95% 2,81-10,12).

Uno de los hallazgos más interesantes se encontró al analizar el subgrupo de pacientes a los que se le realizó cateterismo percutáneo, en el cual se evidenció un aumento del riesgo para ECN cuando el vaso elegido era la vena safena por sobre las venas cefálica/basílica, con un OR 4.50 en el análisis de regresión, este resultado es muy importante, puesto que no ha sido señalado previamente en la literatura.

La leche humana ha sido catalogada como un factor protector si es administrada de forma exclusiva en los primeros 14 días de vida, lo que reduce hasta el 83% de los casos de ECN (54,87). Esta premisa ha sido demostrada en presente estudio, ya que alimentar al neonato con leche materna disminuyó el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante con un OR 0.4 IC 95% (0.62-0.25) $p=0.0001$. En esta serie de casos el uso de leche de fórmula significó un aumento de la probabilidad de desarrollar la enfermedad con una $p=0.005$, del mismo modo mantener al paciente en ayuno significó un mayor riesgo. Cuando se comparó el uso de alimentación mixta versus el ayuno, la alimentación mixta disminuyó el riesgo de ECN cuando fue comparada con los neonatos que recibieron fórmula exclusiva con un OR 0.39 IC 95% (0.92-0.16).

El inicio temprano de la nutrición enteral ha demostrado tener efectos protectores sobre el desarrollo de enterocolitis necrotizante, como fue demostrado en un estudio realizado por Sisk y colaboradores (2,88) quienes afirman que el riesgo de ECN disminuye si se inicia la alimentación entre el día 1-4 de vida; resultados que son congruentes con los encontrados en esta serie de casos, ya que al iniciar la dieta antes del cuarto día disminuyó el riesgo de desarrollar ECN con una confianza del 95%.

El volumen administrado diariamente también demostró ser un factor protector, es así que los neonatos alimentados con volúmenes superiores a 10 ml/kg, presentaron menor riesgo de desarrollar ECN independientemente del tipo de nutrición que recibía.

La anemia produce una alteración en la perfusión esplácnica lo que resulta en un desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno que predispone a la hipoperfusión esplácnica. En este estudio la anemia otorgó un riesgo de OR 1.59. Para el desarrollo de ECN, pero no se mostró una asociación significativa entre ECN y transfusiones sanguíneas, aunque existió una mayor tendencia de enterocolitis en los neonatos transfundidos, es probable que la causa para no evidenciar diferencia sea la cantidad de pacientes reclutados, con un posible error tipo beta. Estos resultados coinciden con los reportados por Teiserskas y Bartadiene en el 2019 (62), que encontraron que la

anemia grave, pero no la transfusión de glóbulos rojos se asociaba con mayor riesgo de ECN.

Varios estudios prospectivos han demostrado de manera fehaciente la correlación entre la presencia de ductus arterioso persistente y el desarrollo de ECN. En la población de estudio la probabilidad de desarrollo de ECN mantuvo una frecuencia similar a la reportada por Fox (89), con evidencia suficiente para demostrar asociación de riesgo con una razón de momios de OR 2.03; cuando se analizó el tamaño del ductus y el riesgo de ECN no se encontró evidencia suficiente para asociarlo como factor de riesgo.

El análisis de la incidencia acumulada de mortalidad fue realizada en el período de los años 2018-2019, con una frecuencia de mortalidad del 14%, cifras similares a las publicadas en la literatura que informan una mortalidad del 10-30% en los neonatos con peso menor del 1500 gramos (2). En Cuanto a la severidad de ECN, el estadio II fue el más frecuente en la población que murió, el shock séptico fue la principal causa de muerte tanto en pacientes con ECN como aquellos que no la desarrollaron. El tiempo medio de edad al cual se produjo la mayor mortalidad en la totalidad de los pacientes fue 27 días, cuando se divide el tiempo de sobrevida entre aquellos que desarrollaron ECN y aquellos que no, los pacientes con ECN tuvieron una vida media de 31 días, mientras que los pacientes que no presentaron ECN tuvieron una vida media de 17 días, esto no significa que la sobrevida fue mejor en los pacientes con ECN sino, que las causas de muerte en la población que no desarrollo ECN pudieron ser mucha más graves.

CONCLUSIONES

Una de las patologías gastrointestinales más serias que se presentan en el período neonatal es la enterocolitis necrotizante y el diagnóstico precoz sigue siendo un desafío, esta enfermedad da lugar a hospitalizaciones extremadamente prolongadas, morbilidad intestinal a largo plazo y conduce a muerte en el 30-50% de los casos.

El riesgo de ECN se extiende más allá de los factores no modificables (edad gestacional baja, peso al nacer y enfermedad grave) a los que a menudo se atribuye. Es probable que los factores de riesgo modificables desempeñen un papel importante.

Los resultados de este estudio sustentan que el desarrollo de ECN en prematuros es consecuencia de factores potencialmente modificables relacionadas a las prácticas de atención como son el uso de accesos vasculares entre ellos el cateterismo umbilical y percutáneo por vena safena, el uso de leche de fórmula, así como la cantidad administrada de leche (inferior a 10 ml/kg/día), así como comorbilidades propias del neonato como la anemia y la persistencia de ductus arterioso.

El uso de aminos, la alimentación con leche materna exclusiva, la dieta mixta (leche materna + fórmula) cuando no es posible el uso exclusivo de LM y el inicio temprano de la alimentación son factores demostrados como protectores.

La vía de nacimiento (cesárea), ser pequeño para la edad gestacional, tipo de oxigenoterapia, transfusiones sanguíneas, APGAR y la sepsis, no determinaron diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de ECN, pero son factores que deben ser vigilados y analizados profundamente en otros estudios.

La alta mortalidad de los pacientes que desarrollan ECN está íntimamente relacionada con las complicaciones derivadas de la misma como el choque séptico entre otros, por lo que minimizar los factores de riesgo que la producen mediante el uso de protocolos estandarizados deben ser parte del cuidado del paciente prematuro.

RECOMENDACIONES

- La enterocolitis necrotizante tiene una asociación claramente establecida con la mortalidad por lo que la disminución de cada factor que involucre riesgo en el desarrollo de ECN debe ser minimizado.
- La cateterización percutánea por vía femoral debe ser evitada en pacientes con alto riesgo, por lo que se recomienda realizar más estudios que puedan establecer una relación causal definitiva.
- Manejo de protocolos de alimentación:
 - El aporte nutricional utilizado debería estar constituido exclusivamente de leche materna o leche materna donada, cuando no se pueda cumplir este parámetro, la nutrición mixta (materna más fórmula) debe ser considerada por sobre la alimentación exclusiva con leche de fórmula o el ayuno.
 - Iniciar la alimentación de manera temprana (antes del cuarto día de vida).
 - Estandarizar un ritmo de incrementos diarios de alimentación (por encima de 20ml/kg/día), para evitar la variación diaria.
 - Uso de probióticos
- Manejo de la anemia: pinzamiento tardío del cordón umbilical, minimizar las extracciones sanguíneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demestre X, Raspall F. Enterocolitis necrotizante. AEPED [Internet]. 2008 [cited 2018 Jun 2];42:405–10. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
2. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 2];82(5):175–85. Available from: www.medigraphic.org.mx
3. Escalona P. ENTEROCOLITIS NECROTISANTE (Necrotizing enterocolitis). Rev MEDICA Sinerg [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 2];3(4):3–8. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/119>
4. Markel T, Poindexter B, Engelstad H. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: How to identify infants for future novel therapies. J Clin Neonatol [Internet]. 2014 [cited 2020 May 25];3(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741531/>
5. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. Pediatr Rev [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 20];40(10). Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
6. Garcia J, Castillo R. Compendio estadístico 2016 [Internet]. Quito ; 2016 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://www.ecuadrencifras.gob.ec/documentos/webinec/Bibliotecas/Compendio/ompendio-2016/Compendio 2016 DIGITAL.pdf>
7. Moreno J. Factores de riesgo, complicaciones e incidencia de enterocolitis necrotizante en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor durante el año 2014 [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 20]. Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10808/1/tesis para pdf.pdf>
8. Zani Augusto, Pierro Agostino. Necrotizing enterocolitis: Controversies and challenges. F1000Research [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 6];4:1–10.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753995/>

9. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: New insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Jan 10];13(10):590–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124124/>
10. Gagliardi L, Bellú R, Cardilli V, De Curtis M. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2008 [cited 2020 Sep 1];47:206–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664876/>
11. Maza G. Enterocolitis Necrosante y sus factores predisponentes en los neonatos nacidos en el Hospital Isidro Ayora en el periodo 2014 [Internet]. 2014 [cited 2020 Jan 20]. Available from: [https://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/12283/1/TESIS ENTEROCOLITIS NECROSANTE GERARDO MAZA.pdf](https://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/12283/1/TESIS%20ENTEROCOLITIS%20NECROSANTE%20GERARDO%20MAZA.pdf)
12. Samuels N, Van de Graaf RA, De Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017 Apr 14 [cited 2020 Jan 22];17(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-017-0847-3>
13. Nuñez V, Romo M, Encinas J, Dore M, Triana P, Vilanova A, et al. Factores perinatales para desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cir Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 23];31:90–3. Available from: https://secipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_90-93.pdf
14. Bracho E, Torrecilla M, Zalles C, Ibarra D, Fernández E, Dávila R. Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante. *Cir Cir* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Jan 23];83(4):286–91. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/662/66242706004.pdf>
15. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc W, Silverman W. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr* [Internet]. 1965 [cited 2020 Jan

- 29];1:697–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14271359/>
16.
16. Fernández I, Las Cuevas I, Herrera O. Protocolos de Neonatología Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jan 29];46(1):172–8. Available from: https://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_172-178.pdf
 17. Lapo N, Vásquez F, Olmedo P. Necrotizing enterocolitis. Presentation of two clinical cases. *Rev Bionatura* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 30];3(2):615–8. Available from: <http://www.revistabionatura.com/>. 2018
 18. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2020 Feb 1];15(2):68–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387398/>
 19. Rodrigo OD, Wood SK, Mejia MC, Salemi JL, Hennekens CH, Levine RS. Mortality from necrotizing enterocolitis: Greater racial inequalities and differences in risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2020 Jun 1;61(3):348–50.
 20. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8.
 21. Espinoza C, Calero M, Jara E, Sánchez W. Recén nacido prematuro. Guía de practica clinica (GPC) [Internet]. Vol. 1. 2015 [cited 2020 Feb 12]. 1–130 p. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-Recén-nacido-prematuro.pdf>
 22. Fustiñana CA. Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante (ECN). *Rev Hosp Ital B Aires* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 8];31(4):137–42. Available from: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/57/pdf/57_revision_nec_mar12.pdf
 23. Hunter C, Upperman J, Ford H, Camerini V. Understanding the Susceptibility

- of the Premature Infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* [Internet]. 2008 [cited 2020 Jan 12];63:117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091350/>
24. Espinosa Fernández M. Nutrición Enteral en el Recién Nacido Prematuro [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <http://orcid.org/0000-0003-0583-3565>
 25. Gomez M, Danglot C, Aceves M. Clasificación de los recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2020 Feb 12];79(1):32–9. Available from: www.cenetec.salud.gob.mx
 26. Rellan S, Garcia C, Paz M, Garcia A. El recién nacido prematuro. *AEP* [Internet]. 2008 [cited 2020 Feb 12];8:68–76. Available from: www.aeped.es/protocolos/
 27. Cho S, Berger P, Nold C, Nold M. The immunological landscape in necrotising enterocolitis. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2020 Feb 22];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001507/>
 28. Linch E. Factores de riesgo y complicaciones de Enterocolitis Necrotizante en neonatos. [Internet]. [Guayaquil]: Pink Kiss Publishing; 2017 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/32491/1/CD-1780-LINCH CAÑIZARES.pdf>
 29. Colin M. Enterocolitis necrosante y factores predisponentes en prematuros menores de 36 semanas. [Internet]. [Toluca]; 2013 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/55518874.pdf>
 30. Choi Y. Necrotizing enterocolitis in newborns: Update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2020 Feb 22];57(12):505–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316593/>
 31. Hodzic Z, Bolock A, Good M. The role of mucosal immunity in the

- pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2020 Feb 22];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316967/>
32. García M. Estudio de la correlación clínico-quirúrgica de factores pronósticos y terapéuticos en neonatos afectos de enterocolitis necrotizante [Internet]. [Coruña]; 2017 [cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/95054088.pdf>
 33. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2020 Feb 27];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920179/>
 34. Torres J. Alimentación Precoz con formula maternizada como factor de riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos atendidos en el Hospital IESS Riobamba Enero- Diciembre 2014 [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/7320>
 35. Warner B, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock G, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: A prospective case-control study. *Lancet* [Internet]. 2016 May 7 [cited 2020 Feb 27];387(10031):1928–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151715/>
 36. Le Hurou I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: Impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Feb 27];23(1):23–36. Available from: https://www.researchgate.net/publication/44580707_Breast-_v_formula-feeding_Impacts_on_the_digestive_tract_and_immediate_and_long-term_health_effects
 37. Vanaja A, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Feb 27];159(3):392–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21489560/>

38. Hackam D, Sodhi C. Toll-Like Receptor–Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *CMGH*. 2018 Jan 1;6(2):229-238.e1.
39. Maheshwari A, Schelonka R, Dimmitt R, Carlo W, Munoz-Hernandez B, Das A, et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 2];76(1):100–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr201448>
40. Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Mar 2];58(1):7–11. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2014/01000/Pathogenesis_Implication_for_Necrotizing.8.aspx
41. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Seminars in Perinatology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Mar 2];41(1):29–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000516300878>
42. Cáceres F., Franco D., Arboleda J., Cuesta P., Hidalgo E., studillo P. Evaluation of the risk of the clinical-surgical and pathology study findings in newborns with necrotizing enterocolitis who have received surgical treatment. *Cir Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 2];25:165–70. Available from: <https://docplayer.es/45095280-Introduccion-f-caceres-1-6-d-franco-2-j-arboleda-1-5-p-cuesta-3-e-hidalgo-4-p-astudillo-1-5-cir-pediatr-2011-24.html>
43. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L, Moshier E, Green RS, Oakman E, et al. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Mar 4];32(9):705–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157626/>
44. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors

associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. PLoS One [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Mar 4];13(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194352>

45. Boo N, Cheah I. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. Singapore Med [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 4];53(12):826–30. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268157/#:~:text=Conclusion%3AIncreasing maternal age%2C decreasing,NEC in Malaysian VLBW infants.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268157/#:~:text=Conclusion%3AIncreasing%20maternal%20age%2C%20decreasing,NEC%20in%20Malaysian%20VLBW%20infants.)
46. Tamayo M, Arango M, Tamayo C. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1500 gramos. Iatreia [Internet]. 2006 Dec 4 [cited 2020 Mar 4];19(4):356–67. Available from: <http://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/9361>
47. Nair J, Longendyke R, Lakshminrusimha S. Necrotizing Enterocolitis in Moderate Preterm Infants. Biomed Res Int [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 5];2018. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4126245/>
48. Luo L, Dong W, Zhang L, Zhai X, Li Q, Lei X. Correlative Factors of the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis in Small for Gestational Age Newborns. Sci Rep [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Mar 5];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311572/>
49. Cansino R. Asfixia perinatal. Rev Med [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 5];1(4):1–8. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094b.pdf>
50. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. J Pediatr Sur. 2019 Mar 1;54(3):398–404.
51. Vargas C. Morbi- mortalidd por enterocolitis necrosante en las areas de cuidados intensivos neonatales del hospital meternoperinatal “monica Pretelini” en un periodo del 1ero de marzo del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

- [Internet]. [Toluca]: Hospital Meterno perinatal Mónica Pretelini; 2013 [cited 2018 Jun 3]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/55519349.pdf>
52. Eizaguirre, García N, Asensio A, Cano A, Samprón N, García J, et al. Enterocolitis necrosante y traslocación bacteriana: papel de la nutrición enteral mínima. *Cir Pediatr* [Internet]. 2006 [cited 2020 Mar 5];19(3):163–6. Available from: <https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/CirPed19.163-166.pdf>
 53. Martini S, Aceti A, Galletti S, Beghetti I, Faldella G, Corvaglia L. To feed or not to feed: A critical overview of enteral feeding management and gastrointestinal complications in preterm neonates with a patent ductus arteriosus. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Mar 5];12(1):1–15. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/83>
 54. Cortez J, Makker K, Kraemer D, Neu J, Sharma R, Hudak M. Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants. *J Perinatol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 5];38(1):71–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2017.149>
 55. Mena N P. Cuándo y cómo iniciar la alimentación enteral en el prematuro extremo. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2001 May [cited 2021 Mar 1];72(3):247–50. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000300011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 56. Tamayo M, Arango M, Tamayo C. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1500 gramos. *Iatreia* [Internet]. 2006 Dec 4 [cited 2019 Feb 19];19(4):356–67. Available from: <http://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/9361>
 57. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2016 Sep 16 [cited 2020 Mar 10];9(3):233–42. Available from: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm915130>

58. Oddie SJ, Young L, Mcguire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
59. Moreno M, Fernández V, Sánchez T, Espinosa MG, Salguero E. Variability in enteral feeding practices of preterm infants among hospitals in the SEN1500 Spanish neonatal network. *An Pediatr* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Mar 11];87(5):245–52. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-variabilidad-practicas-so-bre-alimentacion-enteral-articulo-S1695403316302697>
60. Lagamma EF. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potential Mechanisms. *Breastfeed Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Mar 11];13(S1):S20–2. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/bfm.2018.29082.e1>
61. Jaramillo L, Villegas J, Ruiz C, Álvarez L, Martínez L. Use of erythrocyte package in neonatology: a qualitative review. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 11];39(5):298–306. Available from: www.actapediatrica.org.mx
62. Teišerskas J, Bartašienė R, Tamelienė R. Associations between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Ten-year data of a tertiary neonatal unit. *Med*. 2019 Jan 21;55(1):1–7.
63. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Mar 12];27(1):47–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776697/>
64. Hay S, Zupancic JAF, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. Vol. 41, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2017. p. 80–91.
65. Quintanilla HD, Liu Y, Fatheree NY, Atkins CL, Hashmi SS, Floros J, et al. Oral administration of surfactant protein-a reduces pathology in an

- experimental model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Mar 15];60(5):613–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027895/>
66. Haefeli S, Kordasz M, Tsai C, Hau EM, Klimek P, Cholewa D, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Infants With Patent Arterial Duct. A Retrospective Matched Paired Analysis. *Front Pediatr*. 2020 Apr 28;8.
 67. Dollberg S, Ayala L, Reichman B. Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2005 [cited 2020 May 20];184–8. Available from: <https://journals.lww.com/jpgn>
 68. Salas R, Lavín P, Rincón Y, Miranda J, López M. Complicaciones digestivas y renales por indometacina e ibuprofeno en prematuros extremos con ductus arterioso permeable. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 24];88(2):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28542659/>
 69. Armentrout DC, Huseby V. Neonatal polycythemia. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2002 [cited 2020 May 24];16(1):40–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11802122/>
 70. García-González M, Pita-Fernández S, Caramés-Bouzán J. Analisis de las características de la población de lactantes afectados por enterocolitis necrotizante en un centro terciario en los últimos 12 años. *Cir Cir* [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 19];85(5):411–8. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/662/66253342006.pdf>
 71. Miranda I, Ochoa E, Rodriguez I. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1000 a 1500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Universitario Dr. José eleuterio Gonzales desde 1 agosto del 2005 hasta el 31 de Julio del 2006. *Medigraphic* [Internet]. 2007 [cited 2021 Apr 14];9(34):13–9. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=18490>

72. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. Vol. 31, Neurogastroenterology and Motility. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
73. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. Clin Perinatol [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 May 24];40(1):27–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415262/>
74. Montoya C, Otalora A, Barrera S. Gua de practica clínica de enterocolitis necrotizante [Internet]. BIGotá; 2010 [cited 2020 May 24]. Available from: <https://clasemedicina.files.wordpress.com/2012/01/guia-de-practica-clinica-enterocolitis-necrotizante-2010-pdf.pdf>
75. Palleri E, Aghamn I, Bexelius TS, Bartocci M, Wester T. The effect of gestational age on clinical and radiological presentation of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 May 25];53(9):1660–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079313/>
76. Ahle M, Ringertz HG, Rubesova E. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. Eur Radiol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 May 25];28(9):3621–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582131/>
77. Challis P, Larsson L, Stoltz Sjöström E, Serenius F, Domellöf M, Elfvin A. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study. Acta Paediatr Int J Paediatr [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 May 25];108(5):835–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238614/>
78. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. Neonatology [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jun 5];117(2):240–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155645/>
79. Zozaya C, Avila A, Somoza I, Garcí F, Oikonomopoulou N, Encinas J, et al. Prevention, diagnosis and treatment of necrotising enterocolitis in newborns less than 32 weeks at birth in Spain. An Pediatr [Internet]. 2020 Sep 1 [cited

- 2020 Jul 11];93(3):161–9. Available from: <https://analesdepediatria.org/es-prevencion-diagnostico-tratamiento-enterocolitis-necrosante-articulo-S169540332030031X>
80. Aguirre E, Gallego C, Liébana C, Coca R, Del Pozo G, Serrano C. Enterocolitis necrotizante en el recién nacido a término. SERAM [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 11];1–12. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-congresos-33-congreso-nacional-seram-24-sesion-pediatria-2405-comunicacion-enterocolitis-necrotizante-el-recien-nacido-25669-pdf>
 81. Bühner C, Fischer H, Wellmann S. Nutritional interventions to reduce rates of infection, necrotizing enterocolitis and mortality in very preterm infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Jul 11];87(2):371–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645057/>
 82. Wang K, Tao G, Sylvester KG. Recent Advances in Prevention and Therapies for Clinical or Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 11];64(11):3078–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05618-2>
 83. Llanos AR, Moss ME, Pinzòn MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(4):342–9.
 84. Choi Y Bin, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 10];194:34-39.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198532/#:~:text=In total%2C 3508 very low,for 7 days or less.>
 85. Cox D, Groves A. Inotropes in preterm infants - Evidence for and against. *Int J Paediatr* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jan 10];101(SUPPL. 464):17–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1651-2227.2011.02545.x>
 86. Burns ML, Stensvold HJ, Risnes K, Guthe HJ, Astrup H, Nordhov SM, et al.

Inotropic Therapy in Newborns, A Population-Based National Registry Study*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Apr 14];17(10):948–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500723/>

87. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Jan 10];41(1):36–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836421/>
88. Morgan J, Bombell S, Mcguire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3).
89. Fox TP, Godavitarne C. What Really Causes Necrotising Enterocolitis? *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:1–9.

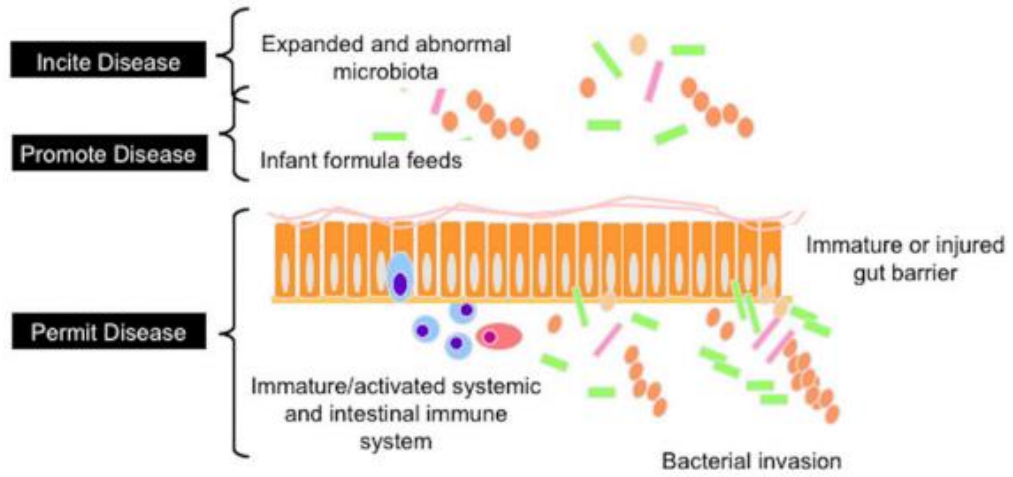
GLOSARIO

APGAR:	Aspecto, pulso, irritabilidad, actividad y respiración
CHAM:	Complejo Hospitalario Alejandro Mann
CPAP:	Presión positiva de la vía aérea
ECN:	Enterocolitis Necrotizante
EG:	Edad gestacional
EGFR:	Factor de crecimiento epidérmico
GR:	Glóbulos rojos
HIV:	Hemorragia intraventricular
HMC:	Hemocultivos
IgA:	Inmunoglobulina A
IL:	Interleucina
INEC:	Instituto Nacional de Estadística y Censos
LM:	Leche materna
LPS:	Lipopolisacáridos
MAMP:	Patrones moleculares de bacterias
NPT:	Nutrición parenteral
OMS:	Organización Mundial de Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PAF:	Factor activador plaquetario
PDA:	Persistencia de ductus arterioso
PMN:	Polimorfonucleares
PRR:	Patrones de reconocimiento de receptores
RCIU:	Retardo del crecimiento intrauterino
SDR:	Síndrome de distrés respiratorio

TANEC:	Enterocolitis asociada a transfusiones
TGR:	Transfusión de Glóbulos rojos
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TLR:	Receptores tipo Toll
TRAGI:	Lesión intestinal asociada a transfusión
UCIN:	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UNICEF:	Fondo de Naciones Unidas para la infancia

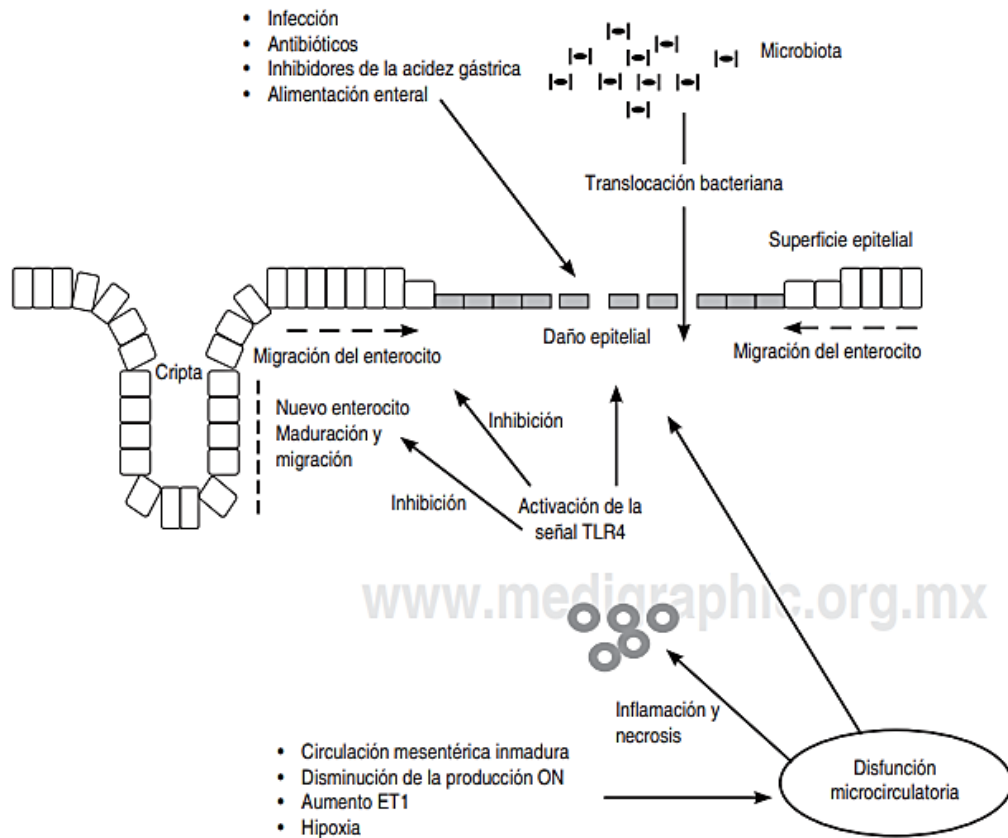
ANEXOS

Anexo A. Secuencia patogénica de la Enterocolitis Necrotizante



Fuente: Hunter C. Upperman J. Ford H. Camerini V. Comprensión de la susceptibilidad del bebe premature a la enterocolitis necrotizante. Pediatr Res (23)

Anexo B. Patogenia de la Enterocolitis Necrotizante



Fuente: Gasque- Góngora. Revisión y actualización de enterocolitis necrotizante. Rev. Mex. Pediatr. 405-410

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Janine **Mariluz Bermúdez Demera**, con C.C: **0925700791**, autora del trabajo de titulación **“Factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde periodo 2018-2019”** previo a la obtención del título de **Pediatra** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes

Guayaquil, 6 enero 2021

f. _____

Nombre: Janine Mariluz Bermúdez Demera

C.C: 0925700791

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores de riesgo que involucran el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde periodo 2018-2019		
AUTOR(ES)	Janine Mariluz Bermúdez Demera		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Cecilia Edith Massache Young		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Posgrado/Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	4 de junio, 2021	No. DE PÁGINAS:	106
ÁREAS TEMÁTICAS:	Neonatología, pediatría, cirugía		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Enterocolitis Necrotizante, prematuros, bajo peso, factores de riesgo.		
RESUMEN/ABSTRACT			
<p>La enterocolitis necrotizante (ECN) es la patología adquirida más grave en el periodo neonatal, afecta predominantemente a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer y comprende una de las principales causas de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se caracteriza por presentar necrosis a nivel de la mucosa intestinal que puede evolucionar hasta cuadros de peritonitis. La patogénesis ha sido relacionada con la interacción de múltiples factores de riesgo que incluyen prematuridad, bajo peso, fenómenos hipóxico isquémicos, sepsis, tipo de alimentación, uso de antibióticos, transfusiones sanguíneas, entre otros. A pesar de ser una enfermedad ampliamente estudiada su etiología no está claramente definida y los resultados de los diferentes estudios son contradictorios, siendo la prematurez el único factor identificado con significancia estadística. Es así que el trabajo actual pretende identificar de manera significativa los factores de riesgo que predisponen a ECN, que son potencialmente modificables y de esta forma poder intervenir de manera adecuada para reducir el riesgo de presentar esta patología.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0999198592	E-mail: cmassache@jbgye.org.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Vines Balanzategui Linna		
	Teléfono: 0987165741		
	E-mail: linavi40blue@hotmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			