

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS

COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y FACTORES PREDISPONENTES EN
PREMATUROS MENORES DE 36 SEMANAS,
EN EL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DE 2008 A 2012”**

HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA “VALLE CEYLÁN”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA

PRESENTA

E. EN PED. MARÍA GUADALUPE COLÍN MORENO

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

E. EN N. HUGO CÉSAR ESTEBAN MÉNDEZ

REVISORES DE TESIS

M. EN C.S. MARÍA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ

E. EN N. HAYDEÉ SOLIS HERRERA

E. EN N. JUAN GARCÍA ROBLEDO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

**“ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y FACTORES PREDISPONENTES EN
PREMATUROS MENORES DE 36 SEMANAS,
EN EL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DE 2008 A 2012”**

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Abstract.....	2
III. Marco Teórico.....	3
IV. Planteamiento del problema.....	24
V. Justificación.....	25
VI. Objetivos.....	26
VII. Material y Método.....	27
a) Diseño de estudio.....	27
b) Operacionalización de variables.....	27
c) Universo de trabajo.....	28
d) Instrumento de investigación.....	29
e) Criterios de selección.....	29
f) Desarrollo del proyecto.....	29
g) Limite de tiempo y espacio.....	29
h) Diseño de análisis.....	29
VIII. Implicaciones éticas.....	30
IX. Recursos y factibilidad.....	30
X. Resultados.....	31
XI. Análisis de resultados.....	41
XII. Conclusiones.....	43
XIII. Sugerencias.....	44
XIV. Bibliografía.....	45
XV. Anexos.....	47

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS** por permitirme llegar hasta donde estoy

A mis padres Amalia y Antonio por darme la vida

A mis compañeros y amigos de la residencia por su apoyo

A todos mis maestros por su enseñanza

A los bebés por enseñarme tantas cosas

A mi hija María Fernanda por existir

GRACIAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y FACTORES PREDISPONENTES EN
PREMATUROS MENORES DE 36 SEMANAS,
EN EL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DE 2008 A 2012”**

HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA “VALLE CEYLÁN”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA

PRESENTA

E. EN PED. MARÍA GUADALUPE COLÍN MORENO

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

E. EN N. HUGO CÉSAR ESTEBAN MÉNDEZ

REVISORES DE TESIS

M. EN C.S. MARÍA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

M. EN C.S. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ

E. EN N. HAYDEÉ SOLIS HERRERA

E. EN N. JUAN GARCÍA ROBLEDO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

**“ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y FACTORES PREDISPONENTES EN
PREMATUROS MENORES DE 36 SEMANAS,
EN EL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DE 2008 A 2012”**

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Abstract.....	2
III. Marco Teórico.....	3
IV. Planteamiento del problema.....	24
V. Justificación.....	25
VI. Objetivos.....	26
VII. Material y Método.....	27
a) Diseño de estudio.....	27
b) Operacionalización de variables.....	27
c) Universo de trabajo.....	28
d) Instrumento de investigación.....	29
e) Criterios de selección.....	29
f) Desarrollo del proyecto.....	29
g) Limite de tiempo y espacio.....	29
h) Diseño de análisis.....	29
VIII. Implicaciones éticas.....	30
IX. Recursos y factibilidad.....	30
X. Resultados.....	31
XI. Análisis de resultados.....	41
XII. Conclusiones.....	43
XIII. Sugerencias.....	44
XIV. Bibliografía.....	45
XV. Anexos.....	47

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS** por permitirme llegar hasta donde estoy

A mis padres Amalia y Antonio por darme la vida

A mis compañeros y amigos de la residencia por su apoyo

A todos mis maestros por su enseñanza

A los bebés por enseñarme tantas cosas

A mi hija María Fernanda por existir

GRACIAS

I. RESUMEN

Antecedentes: La Enterocolitis necrosante (ECN) es un síndrome clínico patológico caracterizado por necrosis de la pared intestinal e inflamación gástrica e intestinal con manifestaciones sistémicas asociadas a sepsis de etiología multifactorial inflamatoria, isquémica y bacteriana. Es la emergencia gastrointestinal adquirida más frecuente en el periodo neonatal, se reporta una incidencia de 3% a 30%, representa el 1 a 10% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales, con una mortalidad de 20 a 55%, su etiología es multifactorial, se asocia a hipoxia, acidosis e hipotensión, que ocasionan un daño isquémico de la barrera de la mucosa intestinal. La etiología es multifactorial, se han relacionado varios factores predisponentes como los son la prematuridad, peso bajo, sepsis, asfixia, falta de lactancia materna, alimentación con fórmulas hiperosmolares, incrementos de la vía enteral mayores a 20ml/kg/día.

Objetivo: Identificar los factores predisponentes para Enterocolitis Necrosante en el Hospital General de Tlalnepantla de 2008 a 2012.

Pacientes y Método: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, que incluyo todos los expedientes de pacientes con el diagnóstico de Enterocolitis necrosante menores de 36 semanas ,se hizo un análisis estadístico utilizando medidas de tendencia central y porcentajes.

Resultados: Durante el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012 se encontraron 50 pacientes menores de 36 semanas ,45 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; se observo que el 40% (n=18) pertenecían a estadios IA y IB los cuáles según la Clasificación de Bell son de sospecha por lo que se decidió eliminarlos quedando un total de 27 pacientes. De los cuales el 55.6% (n=15) pertenecían al Estadio IIA, el 22.2% (n=6) al Estadio IIB, el 7.4% (n=2) al estadio IIIA, y el 14.8% (n=4) al estadio IIIB. No hubo diferencia significativa en cuanto al género, la relación hombre mujer es de 1:1, el rango de edad fue de 25 a 36 semanas de gestación. El 7.4% (n=2) pesaban menos de 1000gr, el 7.4% (n=2) entre 1001 y 1250gr, el 22.2% (n=6) entre 1251 y 1500gr, el 33% (n=9) entre 1501 a 2000gr, y el 35% (n=8) con peso mayor a 2000gr. El 77.8% (n=21) eran hijos de madres sanas, el 18.5%(n=5) de las madres cursaron con pre eclampsia y el 3.7% (n=1) con tabaquismo y drogadicción. El 7.4% (n=2) presentaron asfixia perinatal. El 100% (n=27) cursaron con sepsis. Al 63% (n=17)se les inicio de inmediato la alimentación, el 29.6% (n=8) tuvieron de 1 a 3 días de ayuno, y el 7.4% (n=2) tuvieron más de 3 días de ayuno, al 85.2% se inicio la alimentación con formula maternizada y al 14.8% (n=4) con leche materna, al 48% (n=13) el volumen de inicio fue a capacidad gástrica, el resto a 25 y 50ml/Kg/día. El 22.6% (n=6) requirieron tratamiento quirúrgico ,y del total de pacientes el 14.8 (n=4) fallecieron.

Conclusiones: En nuestro estudio se observo que los factores predisponentes para Enterocolitis necrosante fueron la falta de alimentación con leche materna, el volumen de inicio de la alimentación y la sepsis.

II.ABSTRACT

Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a clinicopathological syndrome characterized by necrosis of the intestinal wall and gastric and intestinal inflammation with systemic sepsis associated with multifactorial inflammatory disease and bacterial. It is the most common acquired gastrointestinal emergency in the neonatal period, reported an incidence of 3% to 30%, accounting for 1-10% of revenues to neonatal intensive care units, with a mortality of 20-55%, the etiology is multifactorial is associated with hypoxia, acidosis and hypotension, causing ischemic damage to the intestinal mucosa barrier. The etiology is multifactorial, several factors have been implicated as predisposing are prematurity, low weight, sepsis, asphyxia, lack of breastfeeding, formula feeding hyperosmolar enteral increments greater than 20ml/kg/day.

Objective: To identify predisposing factors for Necrotizing Enterocolitis in Tlalnepantla General Hospital from 2008 to 2012.

Patients and Methods: We conducted a retrospective, observational, descriptive and analytical, which included all records of patients diagnosed with necrotizing enterocolitis under 36 weeks, did statistical analysis using measures of central tendency and percentages.

Results: During the period January 2008 to December 2012 found 50 patients younger than 36 weeks, 45 patients met the inclusion criteria was observed that 40% (n = 18) were in stage IA and IB of what Bell according to the ranking are suspected therefore decided to eliminate leaving a total of 27 patients. Of which 55.6% (n = 15) were in Stage IIA, 22.2% (n = 6) to Stage IIB, 7.4% (n = 2) at stage IIIA, and 14.8% (n = 4) to stage IIIB. There was no significant difference in gender, the male to female ratio is 1:1, the age range was 25 to 36 weeks of gestation. The 7.4% (n = 2) weighed less than 1000 g, 7.4% (n = 2) between 1001 and 1250gr, 22.2% (n = 6) between 1251 and 1500 g, 33% (n = 9) between 1501 to 2000 g, and 35% (n = 8) weighing more than 2000 g. The 77.8% (n = 21) were children of healthy mothers, 18.5% (n = 5) of mothers with preeclampsia were enrolled and 3.7% (n = 1) with smoking and drug addiction. The 7.4% (n = 2) had perinatal asphyxia. 100% (n = 27) were enrolled with sepsis. At 63% (n = 17) were immediately start feeding, 29.6% (n = 8) were of 1-3 days of fasting, and 7.4% (n = 2) had more than three days of fasting, to 85.2% began formula feeding formula and 14.8% (n = 4) breast milk, 48% (n = 13) the boot volume was a gastric capacity, the rest at 25 and 50ml/Kg/day . The 22.6% (n = 6) needed surgery, all patient and 14.8 % (n=4) died.

Conclusions: In our study it was observed that the predisposing factors for necrotizing enterocolitis were lack of breastfeeding, the boot volume of food and sepsis.

III.MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN:

La Enterocolitis necrosante (ECN) es un síndrome clínico patológico caracterizado por necrosis de la pared intestinal e inflamación gástrica e intestinal con manifestaciones sistémicas asociadas a sepsis de etiología multifactorial inflamatoria, isquémica y bacteriana. (1,2,5,8,9,10,12,23)

FRECUENCIA:

Es la emergencia gastrointestinal adquirida más frecuente en el periodo neonatal, se reporta un amplio rango de incidencia, 3% a 30%, dependiendo de la edad gestacional y los criterios diagnósticos utilizados, representa de 1 a 3/ 1000 recién nacidos vivos y el 1 a 10% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales. Mas frecuente en hombres y raza negra. La tasa en la población general de entre 0.2 a 0.3/ 1000 nacidos vivos. Las áreas más frecuentemente afectadas son íleon terminal y colon proximal. (1,2,5,8,9,10,11,12,23,25)

MORTALIDAD:

De 20 a 40% y puede llegar a 55% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento, 9.7% en pacientes con ECN I; 7.6% estadio II y 54% en estadio III. (1,2,5,8,9,10,12,23,26)

ETIOLOGÍA:

Su etiología es multifactorial, se asocia a hipoxia, acidosis e hipotensión, que ocasionan un daño isquémico de la barrera de la mucosa intestinal. (1,2,5,6,7,8,,9,10,12,18,21,23,35)

FACTORES DE RIESGO

A pesar que en la actualidad no se ha logrado determinar una clara relación causa efecto en la etiología de esta enfermedad se han descrito una serie de eventos o condiciones clínicas asociada a la presentación de enterocolitis necrosante: (1,2,4,5,6,7,8,,9,10,12,18,21,23,35)

- ❖ Prematuridad: el riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional, por inmadurez de la barrera mucosa intestinal
- ❖ Bajo peso al nacer (menor de 1500g)
- ❖ Retraso del crecimiento intrauterino
- ❖ Hipoxia, asfixia
- ❖ Ruptura prematura de membranas
- ❖ Cardiopatía congénita cianógena, lesiones obstructivas del flujo cardiaco de salida sistémico. Persistencia del conducto arterioso.
- ❖ Dificultad respiratoria.

- ❖ Alimentación con formulas especiales hiperosmolares
- ❖ Incrementos de la fórmula láctea mayores de 20 ml/k/día
- ❖ Poliglobulia.
- ❖ Anemia moderada a grave
- ❖ Enteritis por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Rotavirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Anaerobios*, *Cándida*.
- ❖ Alteración de la circulación mesentérica (hipotermia, trombos, exanguinotransfusión, estado de choque).
- ❖ Cateterización umbilical arterial.
- ❖ Antecedente de madre con hipertensión o consumo de cocaína. Medicamentos: famotidina, ranitidina, digital
- ❖ Hipotermia
- ❖ Malformaciones del tracto digestivo (gastrosquisis, mal rotación intestinal tipo III, IV)
- ❖ Hospitalización durante brote epidémico.

FISIOPATOLOGÍA

Se trata de una entidad multifactorial, cuya patogénesis aún no está bien establecida, que inicia con un proceso de edema y hemorragia intestinal, con ulceraciones, neumatosis y posterior necrosis de la pared intestinal. No siempre hay una clara asociación a infección bacteriana excepto en los casos en que se presenta como brote o epidemia. ^(1,2,5,6,7,8,,9,10,12,18,21,23,37)

En las ocasiones en las que se logra aislar una bacteria causal, se encuentran con mayor frecuencia la *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonellas*, ocasionalmente, *Estafilococo aureus*.

Desde el punto de vista fisiopatológico los factores que influyen en la predisposición de Enterocolitis Necrosante (ECN) son:

- ❖ Prematuridad
- ❖ Predisposición a infecciones
- ❖ Disminución de la función de la barrera intestinal
- ❖ Disminución de la motilidad intestinal
- ❖ Alimentación con incrementos mayores a 20ml/kg/día
- ❖ Alimentación con formula maternizada
- ❖ Colonización bacteriana anormal
- ❖ Tratamiento antibiótico prolongado o con más de 2 esquemas antimicrobianos
- ❖ Disminución de la flora comensal
- ❖ Aumento de patógenos bacterianos

Alteración en la colonización intestinal por flora habitual

Se observa en neonatos que han requerido hospitalización desde su nacimiento, que han permanecido más de 72 horas en el ambiente intrahospitalario y en los cuales por diferentes causas se ha retrasado el inicio de la nutrición enteral o han recibido antibióticos de amplio espectro.^(3,5,24,30,33)

Colonización bacteriana anormal en prematuros

Se observa en los recién nacidos prematuros en los cuáles es más probable que sean colonizados por más organismos patógenos y se retrasa la adquisición de bacterias comensales, particularmente bifidobacterias, entre las explicaciones que se han dado es que los recién nacidos prematuros y sus madres están expuestos a los antibióticos, frecuentemente nacen por cesárea y tienen alimentación enteral tardía, que puede conducir a la disminución de la colonización de bacterias probióticas incluyendo bifidobacterias y bacteroides, además el ambiente hospitalario en el cual predominan organismos que pueden influir negativamente en la colonización intestinal de bacterias comensales beneficiosas, todo esto se ha asociado a mayor riesgo de presentar enterocolitis necrosante.^(3,5,24,30,32,33)



Fig. 1. Factores que influyen en la colonización bacteriana intestinal anormal en recién nacidos prematuros.⁽³⁴⁾

Inmadurez del tracto gastrointestinal

En diversos estudios se ha observado en los recién nacidos prematuros alteraciones en la motilidad, en la capacidad de absorción y digestión, deficiencias enzimáticas, disminución en la capacidad de secreción de inmunoglobulinas, proliferación y migración celular alteradas, y recientemente se ha descrito niveles bajos del factor de crecimiento parecido a la insulina como un posible marcador. ^(3,5,24).

Alteraciones en la cascada Inflamatoria

Se han propuesto algunos marcadores como la IL6, IL4, factor de necrosis tumoral alfa, para riesgo de Enterocolitis necrosante, éstos son de especial importancia en los cuadros de corioamnioitis, postulando la presencia de eventos inflamatorios en fases tempranas del desarrollo no solo como factores de riesgo para Enterocolitis, sino para otras patologías como leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar posiblemente secundarias a los procesos inflamatorios en fases tempranas del desarrollo. ^(3,5,24,31,37).

Eventos hipóxico-isquémicos

Alteraciones en la perfusión y oxigenación intestinal se pueden presentar en una gran variedad de cuadros clínicos como insuficiencia placentaria, retardo del crecimiento intrauterino, cardiopatías, choque, eventos tromboembólicos, espasmos arteriales, persistencia de conducto arterioso, policitemia o síndrome de hiperviscosidad. ^(3,5,24,35).

Inmadurez de la motilidad intestinal y la capacidad digestiva

Los estudios en fetos tanto de animales como de seres humanos muestran que la motilidad intestinal comienza a aparecer durante el segundo trimestre y alcanza algún grado de madurez a lo largo del tercer trimestre de la gestación. Esta motilidad alterada puede ser uno de los factores predisponentes para el desarrollo de Enterocolitis en neonatos prematuros. ^(3,5,24,30,36).

Inmadurez de la circulación enteral

Clásicamente se ha supuesto que la lesión hipóxico-isquémica desempeña un papel fundamental en la patogenia de la ECN. El mecanismo llamado "circuito de ahorro", que prioriza la perfusión de los órganos nobles: cerebro y corazón por sobre el intestino y el riñón ha sido considerado como un condicionante fisiológico en la ECN; sin embargo, está muy desarrollado en niños de término más que en prematuros dado que requiere un sistema de autorregulación vascular maduro. Es posible que los trastornos en la microcirculación enteral estén relacionados con los casos de ECN descritos en niños de término que padecen cardiopatías congénitas cianóticas y en postoperatorios de anastomosis aortopulmonares. Otro hecho que ha generado muchas hipótesis fisiopatológicas sobre el origen vascular fue que los primeros modelos experimentales en animales de ECN usaron la lesión hipóxica o isquémica para obtener lesiones similares a la ECN. ^(3,5,24).

De hecho la progresión rápida de la alimentación, la traslocación bacteriana y la colonización patógena con la participación de mediadores inflamatorios parecen desempeñar un papel más importante que el trastorno circulatorio por sí mismo. La circulación inmadura favorece la isquemia-hipoxia amplificando la respuesta a otros agentes de daño como la alimentación o el sobre crecimiento bacteriano. Un factor importante es la reducción de la producción endotelial de óxido nítrico (déficit de óxido nítrico sintetasa) en prematuros, con la consiguiente dificultad de realizar la adaptación de la circulación fetal a neonatal. ^(3,5,24,30).

Inmadurez de la función de la barrera intestinal

Se entiende como barrera intestinal el conjunto anatómico y funcional que impide o modula la entrada de gérmenes, toxinas y otras macromoléculas desde el lumen intestinal a la sangre o la linfa, pero permite selectivamente el pasaje de algunos iones, la absorción de nutrientes y el flujo bidireccional de fluidos. Existen relaciones entre las alteraciones de dicha barrera y la traslocación de gérmenes o toxinas y la sepsis secundaria a esos fenómenos. Los componentes principales de la barrera son, entonces; la misma peristalsis, la secreción de moco e IgA y la integridad de las uniones estrechas. En neonatos inmaduros, los componentes de la barrera epitelial no están completamente desarrollados, así como la colonización bacteriana por gérmenes patógenos altera la simbiosis que impide el acceso de dichos gérmenes a tejidos subyacentes y su posterior reacción inflamatoria. La extensa superficie intestinal es recubierta solo por un epitelio simple, en esta gran superficie de solo una capa celular podrían ocurrir alteraciones que lleven a su debilitamiento, facilitando así la traslocación de gérmenes o toxinas desde el lumen intestinal. ^(3,5,24).

Las uniones estrechas entre los enterocitos aparecen tempranamente en la etapa embrionaria (semana 10); sin embargo, la función de barrera comienza a desarrollarse a partir de la semana 26 de gestación con la ingesta de líquido amniótico por el feto y alcanza su madurez al término de la gestación, es así como el control selectivo de flujo de iones a través de la monocapa de enterocitos que usa iones de Cl y secreción de agua es ineficaz para producir el lavado de patógenos indeseables, normalmente la secreción de mucina por las células caliciformes funciona como una gruesa capa protectora del epitelio intestinal pero la prematurez impide la función madura del sistema; de tal modo, al no producirse la unión del moco con las bacterias y posibilitar su “barrido” y remoción la permeabilidad del epitelio se incrementa y también la adhesión bacteriana y la potencial ruptura de la barrera posibilitando la susceptibilidad a la lesión por bacterias tanto patógenas como no patógenas. ^(3,5,24).

La experiencia en animales apoya esta hipótesis, pues el ayuno produce una rápida atrofia de la mucosa intestinal, lo que muestra los efectos de barrera de los microorganismos comensales sobre la producción intestinal de mediadores pro inflamatorios como IL-8 y TNF y la prevención de la reacción inflamatoria sistémica tanto en forma proximal (intestino) como a distancia (pulmón y cerebro), lo que se agrava en situaciones de estrés, estas condiciones se acompañan frecuentemente de traslocación bacteriana. ^(3,5,24,29,30).

La IgA es la inmunoglobulina más abundante en el ser humano, asimismo es el mayor efector del sistema inmunitario de la mucosa; en el intestino, la IgA es sintetizada por los plasmocitos de la lámina propia, otras fuentes de IgA son la secreción biliar y la transferencia pasiva a través de la leche humana en neonatos amamantados. La presencia de IgA secretoria en el intestino es capaz de neutralizar toxinas bacterianas y virus. Otro aspecto de la barrera epitelial en el neonato inmaduro es la disfunción de la barrera bioquímica. Las células de Paneth son enterocitos especializados se localizan en el fondo de las criptas del intestino delgado y secretan lisozima y fosfolipasa A2 y otros pequeños péptidos, mediante estos mediadores se controla no solo la composición sino también la distribución de las poblaciones bacterianas. Los péptidos más significativos con actividad antibacteriana son las α -defensinas, homólogas de los péptidos mediadores de los linfocitos T CD8 citotóxicos, y las angiogelinas. La mayor parte de las células epiteliales secretan β -defensina y muchas de ellas son capaces de regular la sobre expresión en respuesta a estímulos pro inflamatorios, estos péptidos antimicrobianos tienen actividad biológica sobre un amplio espectro de microorganismos (bacterias, hongos y virus). Diversos estudios en ratones evidencian cómo la regulación madurativa altera la expresión de las α -defensinas por las células de Paneth. Tanto el número de células de Paneth como la expresión de α -defensina son menores en el intestino del neonato prematuro (24 semanas) comparado con el del adulto. Un estudio realizado en piezas quirúrgicas de resecciones intestinales por ECN muestra un gran número de células de Paneth y transcritos de α -defensinas; pese a ello, los transcritos de α -defensinas son menores que en los controles. Las prostaglandinas cumplen un importante papel en la integridad de la barrera intestinal, medido por el incremento de la resistencia de las uniones estrechas. Esta acción podría explicar la asociación entre el uso de indometacina y la perforación aislada y espontánea del intestino en prematuros extremos, además; la evidencia muestra que la excesiva producción de óxido nítrico (ON) se asocia a fallas en la barrera y aumento de la susceptibilidad a la ECN. ^(3,5,24,37).

Desarrollo anormal del ecosistema intestinal

La microflora intestinal se encuentra primariamente en el colon y en el íleon distal y consiste en más de 1013 microorganismos, la denominada microbiota comprende cerca de 500 especies con aproximadamente 2 millones de genes: el "microbioma". El beneficio de esta relación de mutualismo comprende la colaboración de las bacterias comensales en la nutrición, la angiogénesis y la inmunidad en la mucosa. ^(3,5,24,30).

El papel nutricional está ejemplificado por la fermentación de la lactosa en el intestino distal donde hay baja concentración de lactasa, expresado por las deposiciones de transición, además; como resultado de ella, los ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato son usados como fuente energética en el proceso de síntesis, estimulando el flujo intestinal al afectar la proliferación y diferenciación intestinal y alterando la estructura interepitelial madurando la eficacia de las uniones estrechas. Otros beneficios de la microbiota incluyen la hidrólisis lipídica, la degradación proteica en péptidos y aminoácidos y la producción de vitaminas. ^(3,5,24,37).

En este complejo panorama, la presencia de bacterias patogénicas desencadena interacciones que han sido bien caracterizadas. Los PRR (pattern recognition receptors) son los encargados de transmitir las señales de patrones moleculares de dichas bacterias (MAMP, siglas en inglés de microbial associated molecular patterns) e inducir en la célula respuestas inflamatorias, proapoptóticas y antiapoptóticas. Este señalamiento induce una cascada de activación, mediada por la liberación de un inhibidor, conocida como la vía NF- κ B. El intestino del feto no tiene contacto con los MAMP, sino que es desde el momento del nacimiento cuando se producen los primeros pasos de la colonización bacteriana y progresivamente se instaura la flora normal. Dado que no se han descrito casos de ECN intrauterina, se supone que las bacterias o sus genes desempeñan un papel significativo en la patogénesis de la enfermedad y especialmente cuando la colonización se realiza con gérmenes patógenos. Si bien no se conoce en profundidad el estado funcional del sistema inmunitario intestinal y sus vías de señalamiento durante el desarrollo prenatal, es de suponer que la colonización anómala afecte la maduración. Las bacterias comensales normales inhiben la vía inflamatoria y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis. Varios estudios in vitro muestran que un amplio espectro de comensales reducen la respuesta inflamatoria del epitelio intestinal por inhibición de una vía denominada NF- κ B. ^(2,3,5,10,24,27,28,29,37.)

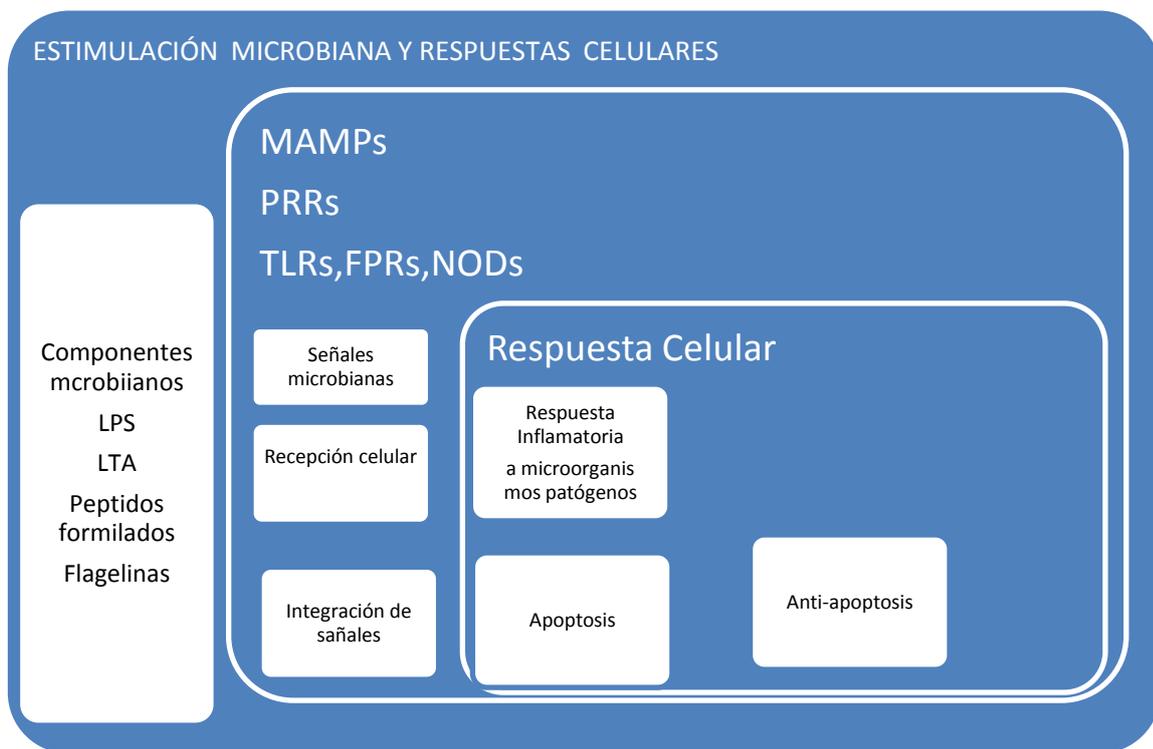


Fig. 2. Estimulación microbiana y respuestas celulares ⁽³⁷⁾

Inmadurez de la inmunidad innata

La hipótesis que plantea que “la hipersensibilidad inflamatoria del intestino de pretérmino a la presencia de antígenos bacterianos por colonización con patógenos produce fracturas en la integridad del epitelio intestinal” ha llevado a la búsqueda de estrategias que mejoren la calidad de dicha colonización mediante el uso de prebióticos y priorizando la alimentación con leche humana, en este sentido, la colonización duodenal con Enterobacteriaceae en recién nacidos de muy bajo peso al nacer o la presencia en coprocultivos de *Clostridium perfringens* se ha correlacionado con el desarrollo de ECN. La colonización anormal está condicionada por la exposición del neonato a la flora presente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Además, ciertas enterobacterias patógenas como *Salmonella* y *Escherichia coli*, producen respuestas inflamatorias exageradas al estar en contacto con los PRR de los enterocitos. (2,3,5,10,24).

La serie de eventos que induce la secuencia inflamatoria de la ECN lleva al edema de mucosa, la necrosis y la hemorragia que caracterizan el cuadro clínico de la ECN. Los mediadores inflamatorios implicados en su patogénesis incluyen el factor activador de plaquetas (PAF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18). La respuesta inflamatoria es fuertemente regulada así como programada para reclutar leucocitos en la defensa frente a potenciales patógenos, así como en la reparación de los tejidos dañados, esta respuesta comienza cuando la presencia de un daño potencial induce la liberación de sustancias mediadoras y quimiotáxicas que permiten la permeabilidad capilar y atraen a los macrófagos y leucocitos. La supervivencia del individuo requiere un ajustado sistema inmunitario intestinal para controlar la rica microbiota intestinal. Pese a esto, en ocasiones, la respuesta inflamatoria deriva en daño colateral del individuo. Los desequilibrios en la barrera intestinal por presencia de proteasas y agentes oxidantes producen rupturas que permiten el acceso de gérmenes oportunistas que normalmente no pueden atravesar la barrera. Su presencia induce mayor respuesta inflamatoria e incrementa el daño intestinal y de otros tejidos. Algunos estudios in vitro sugieren que los enterocitos inmaduros presentan una hiperrespuesta inflamatoria frente a estímulos patógenos, con una expresión deficiente del inhibidor de la vía NF-kB (IkB), que lleva a una actividad descontrolada de esta en respuesta al estímulo de los receptores PRR y TLR4 con la consiguiente inflamación celular y el potencial daño tisular. (2,3,5,10,24,29).

La hipótesis de la hiperrespuesta de estos receptores a la hipoxia y la alimentación enteral con la colonización intestinal ha llevado a realizar experimentos en ratas tratadas prenatalmente con corticoides como una forma de atenuar el efecto de la cascada inflamatoria, con resultados positivos en las ratas tratadas. Si bien la excesiva respuesta es uno de los mecanismos en juego, es posible que simultáneamente exista una reducción del señalamiento inflamatorio que condicione simultáneamente traslocación bacteriana. La falla en la vía inflamatoria se ha desarrollado en ratones condicionados para no tener respuesta de la activación de la vía NF-kB; esta deriva en apoptosis de las células epiteliales frente al daño hipóxico transitorio, es así como se produce una brecha en la barrera intestinal frente a un estímulo ambiental; la salud del huésped depende de un adecuado balance entre la exagerada actividad proinflamatoria y la inactividad de esta. (2,3,5,10,24).

Microflora y Nutrición

Los nutrientes así como las bacterias probióticas y los prebióticos estimulan el crecimiento de una microflora comensal normal que interviene en la regulación de la IL-8 y la respuesta infiltrativa de neutrófilos en el intestino. El uso de alimentación parenteral que no provee de nutrientes a través de la vía intestinal puede ser un factor coadyuvante en promover la inflamación intestinal al mantener prolongados períodos de ayuno y favorecer así el crecimiento de una flora patógena y adversa a la mucosa del intestino. (2,3,5,10,24).

El uso de leche humana tiene un efecto beneficioso que se ha relacionado principalmente con los siguientes aspectos:

- Mejoría de las funciones inmunitarias intestinales.
- Estímulo del proceso de digestión y de la absorción de nutrientes.
- Estímulo del tránsito gastrointestinal.

Asimismo, existen evidencias de que la administración de leche materna a los prematuros se asocia con un mejor neurodesarrollo. (2,3,5,10,24).

Muchos estudios muestran que los niños alimentados con leche materna presentan menos episodios de sepsis tardía, ECN, diarrea e infecciones urinarias, así como un menor uso de antibióticos, comparados con niños alimentados con fórmula maternizada. Estos efectos estarían también asociados a una dosis respuesta: a mayor cantidad de leche humana mayor efecto protector (> 50 mL/kg). Sin embargo, se ha observado en un 30% de la leche de “madres prematuras” una ausencia de IL-10, déficit que superaba al 85% en la leche de madre de niños que desarrollaban ECN. (14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25).

Un estudio de cohortes, que retrospectivamente examinó la incidencia de ECN por un período de 3 años antes de la aplicación de los horarios de alimentación y prospectivamente evaluó la incidencia de Enterocolitis necrosante para un período de 3 años después de la aplicación de los horarios de alimentación en los bebés con peso al nacer de 1250 a 1500gr, en donde se observó que el riesgo de enterocolitis se redujo 84 % después de la introducción de los horarios de alimentación. (14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26).

Durante los últimos años se ha propuesto el uso de probióticos como estrategia preventiva de la ECN. Varios estudios aleatorizados han evaluado la acción de estos, y se ha demostrando no solo una disminución de la entidad sino además, reducción de la incidencia de sepsis tardía; así mismo dos metanálisis avalan su uso. Es así como algunos autores proponen que el uso de probióticos debe considerarse un estándar de cuidado en Recién nacidos prematuros. Sin embargo, algunos de ellos afirman que no todos los probióticos tienen el mismo efecto, comparándolos con la elección de antibióticos de acuerdo con el tipo de germen y considerando que los estudios sobre su seguridad aún no son concluyentes. El uso de probióticos no reemplaza el uso de leche humana en la alimentación del recién nacido. Se debe tener en cuenta que los prematuros menores de 1 kg, requieren algunos nutrientes, principalmente proteínas y minerales en cantidades superiores a los que proporciona la leche humana; de allí surge la necesidad de adicionar esos elementos para que pueda ser apropiada a las necesidades, sobre todo en las etapas de más rápido crecimiento. (14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,33,34)

Alimentación agresiva

En los recién nacidos prematuros, la alimentación agresiva, es decir el incremento de volúmenes superiores a 20ml/kg/día puede causar estasis del sustrato en el tracto gastrointestinal debido a la dismotilidad, la estasis puede llevar a la dilatación intestinal por líquidos y gas y posiblemente a un deterioro de la barrera epitelial intestinal. Hay estudios que apoyan la evidencia de el desarrollo de endotoxemia en los recién nacidos prematuros estables después de la alimentación en presencia de una colonización microbiana anormal (disbiosis) lo cual puede alterar las señales de transducción en la barrera epitelial intestinal y alterar el mensaje normal de crecimiento y la reparación de los enterocitos a uno que produce una inflamación excesiva, apoptosis y necrosis. ^(30, 35, 37)

La mayoría de los estudios han demostrado que en la fisiopatología de la enterocolitis en los recién nacidos prematuros participan la interacción entre el sustrato de la leche, el microbioma, el sistema inmunológico inmaduro del huésped, dando como manifestación terminal la lesión necrótica, hemorrágica e isquémica. ^(30, 35, 37)

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENTEROCOLITIS NECROSANTE

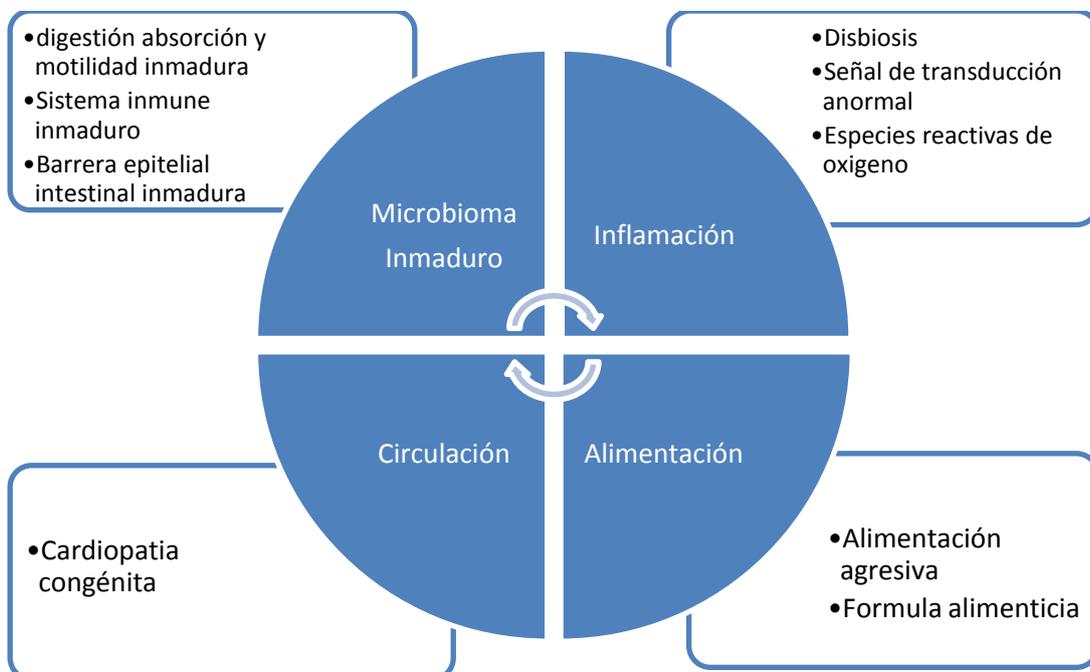


Fig.3. Fisiopatología de la Enterocolitis Necrosante⁽³⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por la presencia de sintomatología gastrointestinal inespecífica (vómito, diarrea, sangrado y residuos), con cambios radiológicos inespecíficos (distensión de asas o de la cámara gástrica, edema de pared, asa fija) o específicas como neumatosis intestinal, gas en vena porta y neumoperitoneo, acompañada según la severidad del cuadro de compromiso sistémico y alteraciones en los paraclínicos sugestivos de proceso inflamatorio severo. ^(1,2,5,6,7,8,,9,10,12,18,21,23)



Para efectos de proceso diagnóstico, terapéutico y pronóstico, continúa siendo válida la clasificación de Bell que conjuga hallazgos clínicos y radiológicos: (1,2,5,6,7,8,,9,10,12,18,21,23)

Criterios de Estadificación Modificados por Bell para Enterocolitis Necrotizante

Estadio	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiográficos	Tratamiento
IA Sospecha	Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia	Retención gástrica, distensión abdominal, emesis, hem positivo en heces	Normal o dilatación intestinal, íleo leve	Ayuno y antibióticos por 3 días
IB Sospecha	Igual que arriba	Heces francamente sanguinolentas	Igual que arriba	Igual que IA
IIA Definido, levemente enfermo	Igual que arriba	Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales con o sin dolor abdominal	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal	Ayuno y antibióticos por 7 a 10 días
IIB Definido, moderadamente enfermo	Igual que arriba, más acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Igual que arriba, más ausencia de sonidos intestinales, dolor definido, con o sin inflamación abdominal o masa en el cuadrante inferior derecho	Igual que IIA, más ascitis	Ayuno y antibióticos por 14 días
IIIA Avanzado, severamente enfermo, intestino intacto	Igual que IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea severa, acidosis respiratoria y metabólica combinada, CID, y neutropenia	Igual que arriba, más signos de peritonitis, dolor marcado, y distensión abdominal	Igual que IIA, más ascitis	Ayuno y antibióticos por 14 días, resucitación con fluidos, soporte inotrópico, asistencia respiratoria, paracentesis
IIIB Avanzado, severamente enfermo, intestino perforado	Igual que IIIA	Igual que IIIA	Igual que arriba, más neumoperitoneo	Igual que IIA, más cirugía

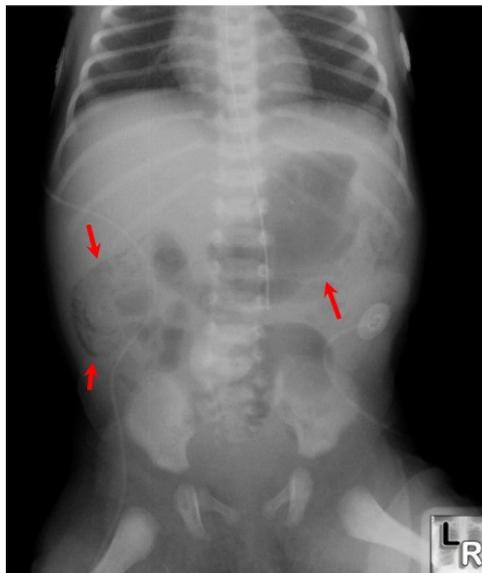
CID: coagulación intravascular diseminada

Recomendaciones diagnósticas invasivas y no invasivas:

Se debe sospechar la entidad en todo paciente que presente cualquiera de los siguientes síntomas: residuo gástrico de más del 50% del volumen administrado, vómito persistente, distensión abdominal o sangrado gastrointestinal bajo. (1, 2, 5,8,9,12,18,23)

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:

Las imágenes radiográficas son esenciales para el diagnóstico de Enterocolitis necrosante; es el estándar de oro para el diagnóstico, se debe tomar radiografía de abdomen en bipedestación y lateral de cubito supino, permiten ver el patrón de gas intestinal y aire libre abdominal, íleo intestinal es el hallazgo temprano más común, así como dilatación y engrosamiento de asas intestinales con niveles hidroaéreos. El dato patognomónico y que confirma el diagnóstico de enterocolitis en neumatosis intestinal que es debido al gas que está presente entre las capas subserosa y muscular que es causada por la producción de hidrógeno a partir de bacterias patógenas. Se describen dos patrones radiológicos de la neumatosis el patrón quístico debido a burbujas de aire en la submucosa y pueden imitar materia fecal en el intestino grueso o bien el patrón lineal que está dado por burbujas de aire que se difundieron de forma paralela a la luz intestinal (1, 2, 5,8,9,12,18,23)



Se puede hacer ultrasonido abdominal para el diagnóstico precoz de gas en vena porta antes de verse en radiografía, así como engrosamiento de la pared, existencia de aire intramural y en estadios más avanzados signos de necrosis intestinal y se debe considerar cuando exista sospecha clínica no confirmada radiológicamente. (1, 2, 5,8,9,12,18,23,31)

PRUEBAS DE LABORATORIO

- Biometría hemática completa: en busca de anemia, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia.
- Química sanguínea, electrolitos séricos, glucosa.
- Reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina)
- Gasometrías seriadas, densidad urinaria y osmolaridad sérica, anión gap, para evaluar el manejo dinámico de líquidos.
- Búsqueda de sangre oculta en heces
- Policultivos
- En brote hospitalario: cultivo de formulas lácteas, equipo, etc.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Intolerancia a proteínas de la leche o lactosa: en estos casos el cuadro clínico consistirá en signos clínicos inespecíficos como distensión abdominal, puede haber dibujo de asas, dolor abdominal, clinitest en evacuaciones positivo, sin embargo no suele acompañarse de signos sistémicos.
- Sepsis: el cuadro se acompaña de otros datos de infección como fiebre, alteraciones en la cuenta leucocitaria
- Íleo meconial: se caracteriza por distensión abdominal, puede haber dolor abdominal, dibujo de asas, asociado a falta de evacuaciones, no se acompaña de signos sistémicos
- Apendicitis neonatal; es un cuadro raro en recién nacidos caracterizado por fiebre dolor abdominal, datos de irritación peritoneal puede haber alteraciones en la cuenta leucocitaria, el paciente requiere LAPE encontrándose apendicitis como hallazgo.

(1, 2, 5, 8, 9, 12, 18, 23, 35)

MANEJO INICIAL

En cuanto se sospecha el diagnóstico de enterocolitis se debe suspender la vía oral, colocar sonda oro gástrica, tomar radiografía de abdomen simple y decúbito lateral izquierdo, hemograma completo electrolitos séricos y gases arteriales, pruebas de coagulación. ^(1, 2, 5, 8,9,10,12,23)

El coprocultivo se recomienda únicamente para seguimiento epidemiológico en los casos en que se presente brote o epidemia.

Si se encuentran alteraciones se inicia manejo terapéutico de acuerdo a la clasificación. Son puntos fundamentales del manejo: monitorización cardiovascular continua, adecuada oxigenación e hidratación, corrección de desequilibrio electrolítico o ácido básico, descompresión de la cámara gástrica, e inicio de antibiótico.

Manejo hospitalario general

El manejo y el seguimiento se basa en el estadio de acuerdo a la clasificación de Bell:

IA

- Monitorización continúa en cuidados intermedios, Ayuno con sonda oro gástrica por 3 días
- Mantener adecuada oxigenación.
- Radiografía de abdomen una vez al día o en caso de deterioro clínico.
- Inicio de esquema antibiótico (ampicilina y amikacina) previa toma de hemocultivos
- Reevaluación a las 12 horas.

Si la radiografía de abdomen es normal, hay buena evolución clínica y los cultivos son negativos se puede suspender antibióticos y reiniciar la vía oral.

En caso de deterioro clínico, persistencia de radiografía anormal o cultivos positivos se prolongará el tratamiento por siete días.

IB

- Monitorización en cuidados intermedios.
- Mantener adecuada oxigenación.
- Inicio de líquidos intravenosos, nutrición parenteral.
- Ayuno con sonda oro gástrica por 5 días.
- Inicio de esquema antibiótico (ampicilina y amikacina) previa toma de hemocultivos y coprocultivo.
- Radiografía de abdomen diario o en caso de deterioro clínico.

En caso de deterioro clínico, persistencia de radiografía anormal o cultivos positivos se prolongará el tratamiento por siete días.

IIA

- Monitorización cuidados intensivos.
- Mantener adecuada oxigenación.
- Inicio de líquidos intravenosos, nutrición parenteral
- Ayuno con sonda oro gástrica por 7 días.
- Control radiológico y monitorización médica estricta cada cuatro a seis horas
- Control diario de gases, electrolitos séricos.
- Manejo antibiótico (ampicilina y amikacina).
- Evaluación para reinicio de vía oral al séptimo día, la duración del tratamiento antibiótico de siete a diez días, tratamientos más prolongados dependerán del tipo de bacteria aislados en los hemocultivos.

IIB

- Monitorización cuidados intensivos.
- Mantener una adecuada oxigenación.
- Inicio de líquidos Intravenosos, Nutrición parenteral
- Ayuno con sonda oro gástrica por 14 días.
- Control radiológico y monitorización médica estricta cada cuatro a seis horas.
- Control de gases arteriales electrolitos séricos diario.
- Manejo antibiótico (valorar uso de Metronidazol, con vancomicina y una cefalosporina).
- Evaluación para reinicio de vía oral al séptimo día, la duración del tratamiento antibiótico de siete a diez días, tratamientos más prolongados dependerán del tipo de bacteria aislado en los hemocultivos.
- Mantener equilibrio acido base.
- Transfusión de hemoderivados si hay indicación.

IIIA

- Monitorización en cuidados intensivos.
- Mantener una adecuada oxigenación.
- Inicio de líquidos Intravenosos. Nutrición parenteral
- Ayuno con sonda oro gástrica.
- Control radiológico y monitorización médica estricta cada cuatro a seis horas.
- Control de gases arteriales y electrolitos séricos diario.
- Manejo antibiótico (cefotaxima y vancomicina con metronidazol).
- Prolongación del tratamiento entre 10 a 14 días.
- Mantener equilibrio acido base
- Transfusión de hemoderivados si hay indicación.
- Soporte inotrópico (los de elección son dopamina con noradrenalina) y considerar soporte ventilatorio.

III B

- Monitorización en cuidados intensivos.
- Mantener una adecuada oxigenación.
- Inicio de líquidos intravenosos, nutrición parenteral
- Ayuno con sonda oro gástrica.
- Control radiológico y monitorización médica estricta cada cuatro a seis horas.
- Control de gases arteriales electrolitos séricos diario.
- Manejo antibiótico (cefotaxima con vancomicina más metronidazol).
- Prolongación del tratamiento entre 10 a 14 días.
- Mantener equilibrio acido base.
- Soporte inotrópico y soporte ventilatorio.
- Corrección de trastornos de coagulación
- Manejo quirúrgico.

Manejo quirúrgico

Se debe solicitar valoración por cirugía pediátrica a todo caso de enterocolitis de estadio IB en adelante. Se considerará manejo quirúrgico en todo paciente que presente signos de perforación o en aquellos pacientes en los cuales se encuentre acidosis metabólica persistente y/o trombocitopenia persistente o franco deterioro clínico, a pesar de adecuado manejo médico. En la actualidad se ha propuesto la derivación con drenaje peritoneal como una terapia alternativa previa a la laparotomía, resección y ostomía en pacientes pretérmino de muy bajo peso al nacer. Se han descrito resultados prometedores con la derivación bajo visión laparoscopia directa, pero es una terapia que aún esta en estudio. La presencia de gas en porta no se considera una indicación de laparotomía, salvo que se encuentre asociada a acidosis metabólica o requerimiento de inotrópicos o vasopresores. ^(1, 2, 5,8,9,10,12,23,39)

Esquema de antibióticos

En términos generales se seguirán las recomendaciones de terapia antibiótica para sepsis neonatal temprana y tardía: Pacientes que llevan menos de 72 horas hospitalizados en la unidad, sin antibiótico previo iniciar ampicilina asociada aminoglicosido (amikacina), si el paciente ha permanecido más de 72 horas en el hospital se sugiere iniciar con una cefalosporinas como cefotaxima más vancomicina. En caso de neumatosis extensa o sospecha de perforación considere adicionar tratamiento para anaerobios, se recomienda metronidazol ya que hay estudios que reportan mayor incidencia de obstrucción intestinal por bridas con el uso de clindamicina. En pacientes que lleven hospitalizados más de 72 horas en la unidad con o sin antibiótico previo, otra opción puede ser Piperacilina-Tazobactam, en caso de que el paciente haya tenido terapia previa con cefalosporinas de tercera generación se puede utilizar Meropenem; en caso de brote si se tiene aislado germen causal se debe iniciar antibioticoterapia específica .

Se debe realizar estudio para cándida y si es necesario iniciar tratamiento en los pacientes que se consideren de alto riesgo. El manejo antibiótico se seguirá de acuerdo a los resultados de los hemocultivos. ^(1,2,5,6,8,9,10,12,13,23)

Nuevas estrategias:

Esteroides prenatales: En estudios experimentales ha demostrado efectos sobre la maduración enzimática y de microvellosidades intestinales sugiriendo un efecto protector frente a ECN. ^(1, 2,5,6,8,9,10,12,13,23)

Inmunomodulación: Administración exógena de IgA e IgG, en estudios de laboratorio, han mostrado beneficio sobre la barrera intestinal y traslocación bacteriana. El factor estimulador de colonias de granulocitos mejora la función de la barrera intestinal. La interleucina 1 estimula la hematopoyesis, tiene efecto trófico sobre la mucosa, y protege la integridad intestinal frente a situación de isquemia. El uso de antagonistas del PAF (factor activador de plaquetas), experimentalmente probados, no está probado clínicamente. Inmunoglobulina oral, actualmente no se avala la administración de inmunoglobulina oral para la prevención de ECN. No existen ensayos aleatorios controlados sobre el uso de IgA oral sola para la prevención. ^(1, 2,5,6,8,9,10,12,13,23)

Antibióticos enterales: La administración de antibióticos enterales profilácticos dio lugar a una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad relacionada a la ECN. Aunque las pruebas indican que los antibióticos orales reducen la incidencia de ECN en los recién nacidos de bajo peso al nacer, aún hay dudas en relación a resultados adversos, especialmente en lo que respecta al desarrollo de bacterias resistentes. ^(1,2,5,6,8,9,10,12,13,23)

Pentoxifilina: Recientemente se ha estudiado el uso de pentoxifilina para el manejo de sepsis y Enterocolitis estadio II en adelante por el efecto al bloquear al factor de necrosis tumoral alfa y al factor activador de plaquetas. ^(30,34,35,37)

Probióticos: La microflora intestinal es un ecosistema que comprende más de 500 especies de microorganismos, es vital para la estructura y función intestinal y es esencial para la salud humana; nutricionalmente las funciones de la microflora incluyen la síntesis de micronutrientes, la fermentación de sustancias que serán indigeribles en otras condiciones, y el metabolismo de proteínas, péptidos y ácidos biliares. La colonización bacteriana se inicia poco tiempo después del nacimiento, en los lactantes, la especie *Bifidobacterium* es la que predomina en el tracto gastrointestinal. Así mismo para mantener el equilibrio bacteriano natural del tracto gastrointestinal ayuda a minimizar la presencia de microorganismos potencialmente patógenos y limita sus efectos negativos. Una flora intestinal balanceada ayuda a respaldar una respuesta inmunológica adecuada en el hospedero a través de varios mecanismos; estos incluyen un aumento de la inmunidad humoral y una modulación de la respuesta de la Célula T, al disminuir las respuestas proinflamatorias que pueden llevar a condiciones alérgicas e inflamatorias. En el útero el tracto gastrointestinal es estéril; poco tiempo después del nacimiento, se inicia la colonización bacteriana del intestino humano, durante los 2 primeros días de vida, el tracto intestinal de un infante es rápidamente colonizado por bacterias que consisten principalmente de entero bacterias. La alimentación promueve la colonización intestinal; sin embargo, en neonatos ingresados en salas de cuidados intensivos y los antibióticos administrados, la colonización puede ocurrir con patógenos en lugar de organismos comensales, sobre crecimiento de bacterias patógenas pueden predisponer a los niños al desarrollo de Enterocolitis; además, los bebés prematuros alimentados con fórmula tienen diferentes patrones de colonización en comparación con los bebés alimentados con leche materna. ^(3,10,11,14,15,16,17,18,19,20,21,22)

La reducción de enterocolitis en neonatos alimentados con leche humana podría deberse a una variedad de productos presentes en la leche humana, incluyendo inmunoglobulinas, citocinas, oligosacáridos, lactoferrina, y glicoproteínas, altos niveles de fructo-oligosacáridos encontrados en el calostro podría favorecer la colonización con *Bifidobacterium spp.* La microflora intestinal también en desarrollo y mantenimiento de la sensibilidad del intestino y las funciones motoras por medio de la liberación de sustancias de algunas bacterias, productos de la fermentación y factores intestinales neuroendocrinos y a través de efectos de mediadores que son liberados por el sistema inmune gastrointestinal. Los productos finales de la fermentación de la microflora colónica pueden afectar localmente y a distancia los eventos motores por vía directa o indirecta a través de las vías nerviosas. ^(3,18,19,20,21,)

La identificación de especies de bacterias probióticas que participan en la homeostasis intestinal y los posibles beneficios terapéuticos de probióticos han llevado a un interés en su uso para la prevención de enterocolitis. Los probióticos son especies no patógenas, beneficiosos de las bacterias que colonizan y se replican en el tracto intestinal humano y, cuando se ingieren en suficientes cantidades, ejercen una influencia positiva sobre la salud del hospedero, los microorganismos probióticos consisten principalmente en cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. ^(3,18,19,20,21,)

Efectos en la función intestinal y modificación del balance microbiano intestinal

La microflora de los infantes es susceptible a modificación; sin embargo, la colonización, incluso de forma temporal, debe ocurrir antes de que se puedan generar los beneficios de los probióticos en la salud. No todas las cepas de probióticos son estables en ácido y bilis, o capaces de adherirse a las células epiteliales humanas necesarias para su crecimiento, sin embargo, varios informes han indicado que varias cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacilos*, administradas de forma oral, son exitosas en la colonización temporal del intestino en infantes y niños pequeños. ^(3,14,33,34)

Flora intestinal y el sistema inmunológico

El sistema inmunológico es una red compleja de células especializadas y órganos responsables de disparar la defensa. Las respuestas inmunológicas se pueden clasificar como innatas o adquiridas. La rama innata del sistema inmunológico, con la que un humano nace, consiste de mecanismos básicos de defensa inmunológica que no requieren de exposición previa a un antígeno para disparar una respuesta y no tiene memoria inmunológica. El sistema inmunológico innato incluye barreras físicas como la piel, así como las membranas mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal. La capa de moco de la mucosa intestinal es una línea mecánica de defensa contra patógenos. Las células específicas en la circulación y los tejidos, como los fagocitos y las células asesinas naturales, son también parte de la inmunidad innata y proveen las fases tempranas de defensa de forma no específica, mientras que las respuestas del sistema inmunológico adaptativo se encuentran en movimiento. La rama adaptativa del sistema inmunológico, por otra parte, se desarrolla con el tiempo, requiere exposición a antígenos específicos, es específica a éstos, y tiene memoria inmunológica. Aquí el sistema inmunológico responde a antígenos (como alimentos o proteínas bacterianas) y con la exposición repetida a un antígeno particular, el sistema inmunológico adaptativo se hace más eficiente. ^(3,14,33,34)

Los linfocitos (tanto células B como T) son actores clave en el sistema inmunológico adaptativo. Las células B y los anticuerpos son componentes clave de la respuesta inmunológica humoral. Las células T son componentes clave de la respuesta inmunológica celular. Las células T se clasifican de acuerdo con la presencia de glicoproteínas en membrana y sus respuestas. Un subconjunto particular de células T que expresan la glicoproteína CD4 se conoce como células T auxiliares (Th). Las células auxiliares pueden ser categorizadas en más detalle en varios tipos de Th: Th1, Th2 y TReg (regulatorio) dependiendo del perfil de citoquinas. Las células Th1 promueven un ambiente pro inflamatorio al liberar interleucina 2 (IL2) e interferón gama, que estimulan la proliferación de célula T y la activación de macrófagos, que son importantes en el mecanismo de defensa inflamatoria del hospedero. Sin embargo cuando hay sobre expresión pueden llevar a un tipo retardado de hipersensibilidad. (3,14,33,34)

Varios estudios han demostrado que la administración de probióticos vía oral a recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación reduce su morbimortalidad y reduce la enterocolitis necrotizante, en un recién nacido de término después del nacimiento el tracto gastrointestinal es colonizado por organismos probióticos como lactobacilos y bifidobacterias, los probióticos regulan la inmunidad local y sistémica, incrementan las citocinas antiinflamatorias, a nivel intestinal impiden el paso de bacterias y toxinas y suprimen los patógenos asociados con enterocolitis, los probióticos son susceptibles a los antibióticos, lo cual podría explicar porque el uso prolongado de antibióticos es asociado a enterocolitis y muerte. (14)

En un artículo de revisión de La Cochrane los autores recomiendan el uso de probióticos en recién nacidos pre término mayores de 1000 gr de peso; pero también recomiendan mayor investigación para los neonatos de menor peso, sin embargo en un estudio subsecuente los probióticos redujeron la enterocolitis y muerte en neonatos de 500 a 750 gr de peso. (3,14,33,34)

El desequilibrio en el sistema de defensa de la mucosa intestinal de forma temprana se cree que podría ser un factor en varias condiciones crónicas como: Enfermedades atópicas, y enfermedades autoinmunes. Los intentos para normalizar la colonización del intestino con la suplementación de lactobacterias han mostrado una reducción en la incidencia de las lesiones intestinales de enterocolitis necrosante como en varios modelos animales. (14,15,16,17,18,19,20)

En una revisión de tres grandes ensayos aleatorios del uso de los probióticos se llegó a la conclusión de que 43 niños que necesitan tratamiento para prevenir 1 caso de Enterocolitis. Otra revisión sistemática de ensayos aleatorios controlados que evaluaron la eficacia y la seguridad de cualquier suplementación con probióticos. (iniciado en los primeros 10 días, con duración de 7 días) en la prevención de la etapa 2 o superior de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Un Meta-análisis de siete estudios clínicos aleatorios, controlados estima un menor riesgo de Enterocolitis (Riesgo relativo, 0,36; 95% IC, 0,20-0,65) en el grupo probiótico que en los controles. Los revisores concluyen que los probióticos pueden reducir el riesgo de enterocolitis en los recién nacidos prematuros de gestación inferior a 33 semanas. La seguridad a corto plazo y largo plazo de los probióticos aún debe ser evaluado en los grandes ensayos. (15,16,17,18)

La reducción de ECN en recién nacidos alimentados con leche humana puede deberse a una variedad de productos presentes en la leche humana, incluyendo las inmunoglobulinas, citocinas, oligosacáridos, lactoferrina y glucoproteínas. Los altos niveles de probióticos como los fructo-oligosacáridos se encuentran en el calostro puede promover la colonización con bifidobacterias sp. ^(16,15,16,17,18)

La microflora fecal en niños de muy bajo peso al nacer demuestran la escasez de especies bacterianas (<3 a 10 días) y estos disminuyen con la exposición a los antibióticos. Aunque la leche materna puede aumentar la diversidad, los factores antes mencionados pueden reducir la colonización de otros microorganismos comensales con *Bifidobacterium* se encontró una tasa de colonización de 73% en dos semanas. ^(16,15,16,17,18,33,34)

En otro estudio se observó que con la administración de probióticos hay mejoría en la ganancia de peso, una menor incidencia de Enterocolitis; en otro estudio retrospectivo se observó una reducción de ECN y de la mortalidad asociada a ésta con la administración de probióticos a recién nacidos de muy bajo peso con una reducción en la incidencia de la ECN (2 / 180 tratados vs 10/187 de control). En otro estudio se comparó el uso de *B. infantis*, *S. thermophilus* y *B. bifidus* vs ninguno y ha demostrado una reducción en la ECN de 16,4% a 4%. Una revisión sistemática encontró un menor riesgo de ECN en los grupos de probióticos frente a control (RR: 0.36, IC 95%: 0,2-0,65), incidencia similar de sepsis entre los grupos, un menor riesgo de muerte (RR: 0.47, IC 95% 0.30- 0,73) y un tiempo más corto para la alimentación total en 2,74 días. En otra revisión sistemática, nueve ensayos 1.425 niños fueron examinados. Hubo una reducción en ECN en fase II y más, del sistema de clasificación de Bell con el uso de probióticos (RR: 0.32, IC 95% 0.17-0.60), con disminución en la mortalidad (RR: 0.43, IC 95% 0.25-0.75), sin una reducción significativa en la sepsis nosocomial o los días de nutrición parenteral. El análisis apoya un cambio de la práctica en los bebés prematuros > 1000 g. ^(15,16,18)

Sin embargo, debido a la imposibilidad de examinar los recién nacidos de muy bajo peso, la seguridad y eficacia de los probióticos en este grupo de edad de los niños no se pudo determinar, además, los tipos y dosis de los probióticos no se especificaron. Los mecanismos potenciales de los efectos probióticos en ECN, incluyen el papel de antagonizar a las bacterias patógenas por la inhibición de la adhesión o la traslocación bacteriana, bloquear las citoquinas pro-inflamatorias y modular la flora intestinal. Información adicional de los ensayos aleatorios se necesitan para determinar el tipo o tipos de las especies de probióticos, la dosis y la vía, perfil de seguridad y los efectos a largo plazo sobre la atopia o inmunidad. . ^(15,16,18)

La morbilidad y mortalidad tal como enterocolitis necrosante, sepsis neonatal tardía y dificultad en la alimentación son resultado de la inmadurez de la función intestinal de los recién nacido prematuros ,principalmente los prematuros extremos (menores de 28 SDG), los probióticos podrían disminuir la incidencia de enterocolitis, al promover la colonización del tracto gastrointestinal con microorganismos benéficos ,mejorando la maduración y función de la barrera de la mucosa gastrointestinal , y modulando el sistema inmune (receptor TLR4,citocinas inflamatorias). Muchos ensayos clínicos han evaluado la seguridad y beneficio de la suplementación con probióticos en recién nacidos pre término de muy bajo peso. ⁽¹⁶⁾

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrosante es la emergencia gastrointestinal más común y lleva consigo una gran morbilidad y mortalidad, a corto y largo plazo, es un problema en todo el mundo en los recién nacidos prematuros con una incidencia que varía de 2,6% a 28%. Afecta a 1,0% -7,7% de los ingresos en UCIN y es principalmente una enfermedad de recién nacidos prematuros, ya que más del 90% de los casos ocurren en niños nacidos prematuramente. Hay una relación inversa entre el peso al nacer y enterocolitis necrosante. Las tasas de mortalidad han oscilado entre el 10% -50% y ocurre con más frecuencia en bebés de muy bajo peso al nacer, especialmente de sexo masculino y la raza negra; se ha reportado la reducción de hasta el 13% con el uso de medidas preventivas.

Se presenta como un síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende síntomas variados y variables, como distensión e hipersensibilidad abdominal, sangre en heces, intolerancia a la alimentación, apnea, letargia, y en casos avanzados acidosis, sepsis, CID y shock. Abarca un espectro amplio de afectación desde la recuperación sin secuelas hasta un cuadro grave de peritonitis y sepsis que provoca la muerte del recién nacido.

Los expertos han sugerido que podría reducir la incidencia de ECN en base a 4 puntos ; la práctica en grupo, promover la lactancia materna e iniciar la alimentación temprana, tener un avance de alimentación estandarizada basada en la edad gestacional y reducir al mínimo la duración de los antibióticos.

La ECN continúa planteando múltiples incertidumbres, aun cuando ha merecido una notable atención dentro del campo de la Neonatología en los últimos cuarenta años y se han realizado numerosas investigaciones, tanto en modelos animales como en recién nacidos humanos. Es probable que el carácter multifactorial de su etiopatogenia constituya una dificultad para encontrar el mecanismo fisiopatológico principal.

El propósito de éste estudio es conocer los factores predisponentes para enterocolitis necrosante en prematuros menores de 36 semanas de gestación en el servicio de neonatología del Hospital General de Tlalnepantla en el periodo comprendido del año 2008 al 2012.

¿Cuáles son los factores predisponentes para enterocolitis necrosante en prematuros menores de 36 semanas en el servicio de neonatología del Hospital General de Tlalnepantla en el periodo de 2008 a 2012?

V. JUSTIFICACIÓN

La finalidad de este trabajo es conocer los factores predisponentes para enterocolitis necrosante en prematuros menores de 36 semanas de gestación el servicio de neonatología del Hospital General de Tlalnepantla durante el periodo 2008 al 2012,

La enterocolitis necrosante es un reto en el futuro para los neonatólogos , ya que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal ; desafortunadamente, se ha logrado poco en la reducción de la incidencia o la gravedad de esta enfermedad , lo que es un hecho es que la mejor manera de disminuir las cifras de enterocolitis es su prevención.

A pesar de que la enterocolitis necrosante es una entidad de la cual existe amplia literatura, y los factores de riesgo están bien establecidos, continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro país y en nuestro hospital ,donde no se han realizado estudios, por lo que la presente investigación es importante para analizar los factores de riesgo de nuestra población para su prevención.

Ya que nuestro hospital es un hospital de segundo nivel donde se cuenta con el servicio de gineco-obstetricia y una unidad toco-quirúrgica y el servicio de neonatología y tomando en cuenta que los factores predisponentes para enterocolitis en su mayoría se pueden prevenir, este protocolo podría servir para conocer que factores predisponentes cuenta nuestra población y de ésta manera se podrá trabajar específicamente en ellos; como lo son el llevar un adecuado control prenatal para de ésta manera prevenir el parto prematuro, el riesgo de sepsis por infecciones maternas y corioamnioitis, disminuir el riesgo de asfixia mediante la resolución del embarazo vía vaginal o abdominal, de acuerdo las condiciones del producto, y específicamente para el servicio de neonatología normar una conducta en cuanto a el uso del catéter arterial umbilical, el inicio y tipo de alimentación ,el uso de soluciones hipertónicas y cargas, el uso y duración de antibióticos.

Con todo esto se espera reducir los casos de enterocolitis, los costos por los días de estancia hospitalaria, el uso y duración de antibióticos, la necesidad de tratamiento quirúrgico, y las secuelas de la enterocolitis.

VI. OBJETIVOS:

GENERAL:

Identificar los factores predisponentes para Enterocolitis Necrosante en el Hospital General de Tlalnepantla de 2008 a 2012.

ESPECÍFICOS:

1. Determinar la frecuencia de enterocolitis necrosante en el servicio de neonatología del Hospital General de Tlalnepantla en el periodo comprendido de 2008 a 2012.
2. Determinar el peso de los pacientes con enterocolitis necrosante
3. Identificar el inicio y tipo de alimentación de los pacientes con enterocolitis necrosante.
4. Determinar si los pacientes que cursaron con enterocolitis tenían catéteres umbilicales arterial
5. Determinar si los pacientes con enterocolitis cursaron con sepsis
6. Identificar el tipo y duración de antibióticos en pacientes que cursaron con enterocolitis.
7. Identificar si los pacientes con enterocolitis cursaron con asfixia
8. Determinar la asociación entre el uso de soluciones hipertónicas y cargas con enterocolitis necrosante
9. Determinar la frecuencia de enterocolitis por edad gestacional
10. Identificar el estadio mas frecuente de la enterocolitis
11. Determinar las enfermedades maternas, y uso de drogas en las madres de pacientes con enterocolitis

VII. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño de estudio:

El presente estudio fue de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo, y analítico, ya que se analizaron los factores asociados en los casos de enterocolitis en el Hospital General de Tlalnepantla en el período comprendido de 2008 al 2012, los cuales fueron registrados en el servicio de estadística de este hospital.

b) Operacionalización de variables

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- ✚ Variables Independientes: prematurez, peso bajo al nacer, sepsis, asfixia, inicio y tipo de alimentación, catéteres umbilicales arteriales, enfermedades maternas, consumo de drogas, administración de líquidos, cargas.
- ✚ Variables Dependientes: Enterocolitis Necrosante.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICION OPERACIONAL	DOMINIO	TIPO	ESCALA
Enterocolitis Necrosante	Síndrome clínico caracterizado por necrosis de la pared intestinal con manifestaciones sistémicas asociadas a sepsis neonatal de etiología multifactorial	Síndrome clínico caracterizado por necrosis de la pared intestinal con manifestaciones sistémicas asociadas a sepsis neonatal de etiología multifactorial Definida como neumatosis intestinal	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Edad gestacional	La edad gestacional se refiere a la edad de un embrión o feto u un recién nacido desde de el primer día de la última menstruación	Prematurez: menor de 36 semanas de gestación	Prematuro Término	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Peso bajo al nacer	La OMS lo define como Recién nacidos con peso al nacer menor a 2500gr	La OMS lo define como Recién nacidos con peso al nacer menor a 2500gr	PBEG PAEG	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por un agente infeccioso	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por un agente infeccioso con aislamiento o sin él.	Presente ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Inicio de la alimentación	Es la manera en como se inicia la alimentación enteral en recién nacidos	Es la manera en como se inicia la alimentación enteral en recién nacidos	Leche humana Leche maternizada Volumen	Cualitativa Dicotómica	Nominal

Catéter umbilical arterial	Canalización de la arteria umbilical	Canalización de la arteria umbilical	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Soluciones hipertónicas, cargas	Soluciones hiperomolares, administración de líquidos en bolo	Soluciones hiperomolares, administración de líquidos en bolo	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Asfixia	Según la Academia Americana de Gineco Obstetricia y la Academia Americana de Pediatría :Es un cuadro clínico caracterizado por : acidosis metabólica (PH<7.00 =, Puntaje de Apgar 0-3 después de los 5 minutos, daño a órgano blanco(SNC, Renal, Pulmonar, Cardiovascular, Gastrointestinal, Metabólico y Hematológico).	Es un cuadro clínico caracterizado por : acidosis metabólica (PH<7.00 =, Puntaje de Apgar 0-3 después de los 5 minutos, daño a órgano blanco(SNC, Renal, Pulmonar, Cardiovascular, Gastrointestinal, Metabólico y Hematológico).	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Enfermedades maternas	Patologías que presenta una mujer durante la gestación	Preclampsia	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Drogadicción en el embarazo	Consumo de sustancias adictivas durante la gestación	Consumo de Cocaína durante la gestación	Presente Ausente	Cualitativa Dicotómica	Nominal

c) Universo de trabajo y muestra:

Se revisaron todos los expedientes registrados en el servicio de neonatología con el diagnóstico de enterocolitis necrosante, en el periodo comprendido de 1 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2012

No fue necesario calcular la muestra, porque se incluyeron todos los pacientes registrados en el periodo ya mencionado para la investigación.

d) Instrumentos de Investigación:

Se revisó la base de datos de los registros de ingresos en el servicio de neonatología con el diagnóstico de enterocolitis necrosante en el periodo comprendido del 1ro de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2012.

Se utilizó una hoja de datos donde se registró a cada paciente incluido en el estudio y posteriormente se vació en una hoja de análisis descriptivo.

e) Criterios de Selección:

Criterios de inclusión: Pacientes recién nacidos menores de 36 semanas de gestación con diagnóstico de enterocolitis necrosante estadio IA a IIIB según la clasificación de Bell ingresados al servicio de neonatología del Hospital General de Tlalnepantla del 1° de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2012.

Criterios de eliminación: Pacientes recién nacidos menores de 36 Semanas de gestación con diagnóstico de Enterocolitis Necrosante Estadios IA- IB según la Clasificación de Bell.

f) Desarrollo del proyecto:

Se revisó la base de datos de los registros de egresos en el servicio de neonatología de pacientes menores de 36 semanas de gestación con el diagnóstico de enterocolitis necrosante, en el periodo comprendido del 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012 en el Servicio de Neonatología en el Hospital General de Tlalnepantla. Se realizó la captura de datos para cada paciente mediante el instrumento previamente diseñado con las variables ya determinadas (ver anexo) y se realizó el análisis estadístico.

g) Límite de tiempo y espacio

El estudio se realizó en el Hospital General de Tlalnepantla "Valle Ceylán" del ISEM, en el Servicio de Neonatología en el periodo comprendido del 1ro de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012

h) Diseño de análisis:

Una vez recopilados los datos mediante la hoja de recolección de datos, se hizo un análisis descriptivo mediante el programa Epi Info 7, utilizando mediana de tendencia central y porcentajes.

VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido al tipo de estudio, nuestra investigación no tuvo un riesgo para los pacientes estudiados ya que se respetó su valor de confidencialidad al no incluir el nombre del paciente, sólo el número de registro del expediente.

IX. RECURSOS

Autofinanciable

X. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012 se encontraron 50 pacientes menores de 36 semanas de gestación con el diagnóstico de Enterocolitis Necrosante en el Hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”, se excluyeron 5 pacientes por no contar con el expediente completo y 45 pacientes cumplieron los criterios para ser incluidos en nuestro estudio; sin embargo observamos que el 40% (n=18) pertenecían a estadios IA y IB los cuáles según la Clasificación de Bell son sólo de sospecha por lo que decidimos eliminar estos pacientes, quedando un total de 27 pacientes.(Tabla 1)

Tabla 1. Estadio de Enterocolitis Necrosante

Estadio ECN	Número	Porcentaje
IA-IB	18	40%
IIA-IIB	21	46.5%
IIIA-IIIB	6	13.5%
TOTAL	45	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los 27 pacientes que se estudiaron se observo que el 55.6% (n=15) pertenecían al Estadio IIA, el 22.2% (n=6) correspondieron al Estadio IIB, el 7.4% (n=2) al estadio IIIA, y el 14.8% (n=4) al estadio IIIB. (Tabla 2)

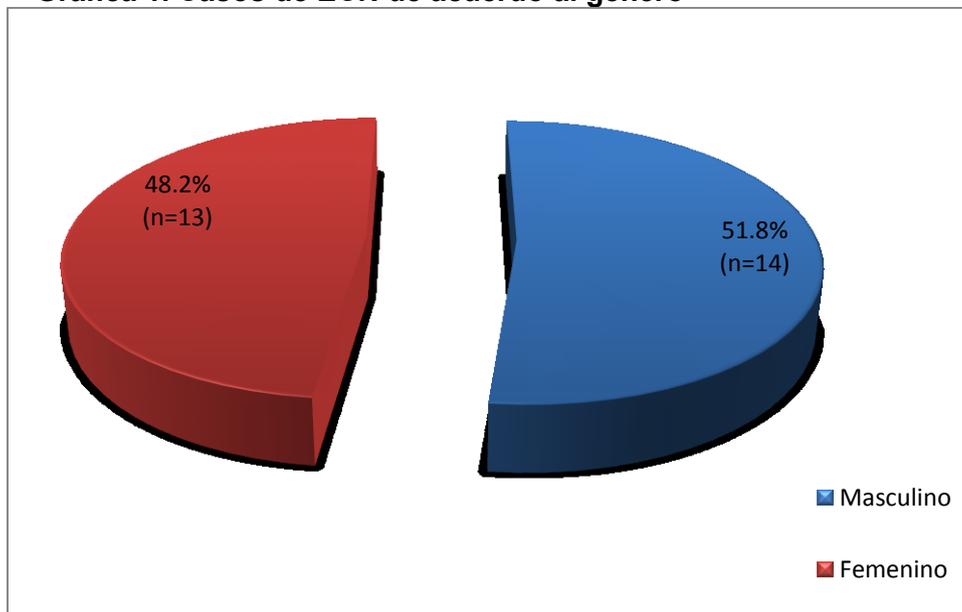
Tabla 2 .Estadio de Enterocolitis Necrosante

Estadio ECN	Número	Porcentaje
IIA	15	55.6%
IIB	6	22.2%
IIIA	2	7.4%
IIIB	4	14.8%
TOTAL	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

No hubo diferencia significativa en cuanto al género, la relación hombre mujer es de 1:1, el 48.2% (n=13) eran del género femenino y el 51.8%(n=14) del género masculino. (Gráfica1)

Gráfica 1. Casos de ECN de acuerdo al género



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

La edad de acuerdo a las semanas de gestación al nacer se dividió en 3 grupos para facilitar su análisis; grupo 1: menores de 30 semanas de gestación 7.4 %(n=2), grupo 2: de 30 a 33 semanas de gestación 35.6% (n=15), grupo 3: de 34 a 36 semanas de gestación 37% (n=10), con un rango de 25 a 36 semanas de gestación. (Tabla 3)

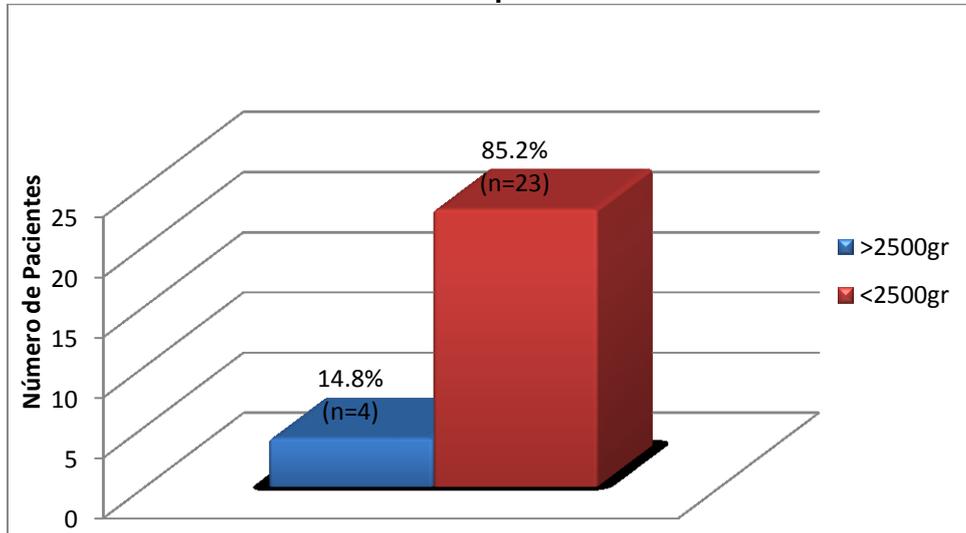
Tabla 3. Distribución de acuerdo a semanas de gestación

Grupos de edad	EDAD (SDG)	Número	Porcentaje
Grupo 1	<30	2	7.4%
Grupo 2	30-33	15	55.6%
Grupo 3	34-36	10	37%
	Total	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

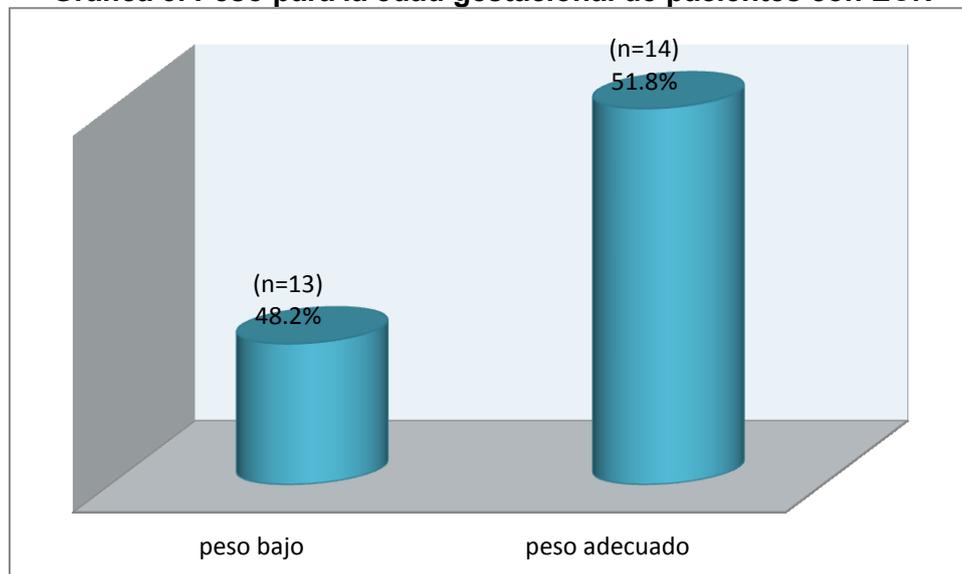
De los 27 pacientes incluidos en el estudio se observó que el 85.2% (n=23) tenían peso bajo al nacer según la definición de la OMS y el 14.8% (n=4) tenían peso adecuado; sin embargo al tomar en cuenta el peso para la edad gestacional se vio que el 48.2% (n=13) tenían peso bajo, y el 51.8% (n=14) tenían peso adecuado. (Gráfica 2, 3)

Gráfica 2. Peso al nacer de pacientes con ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

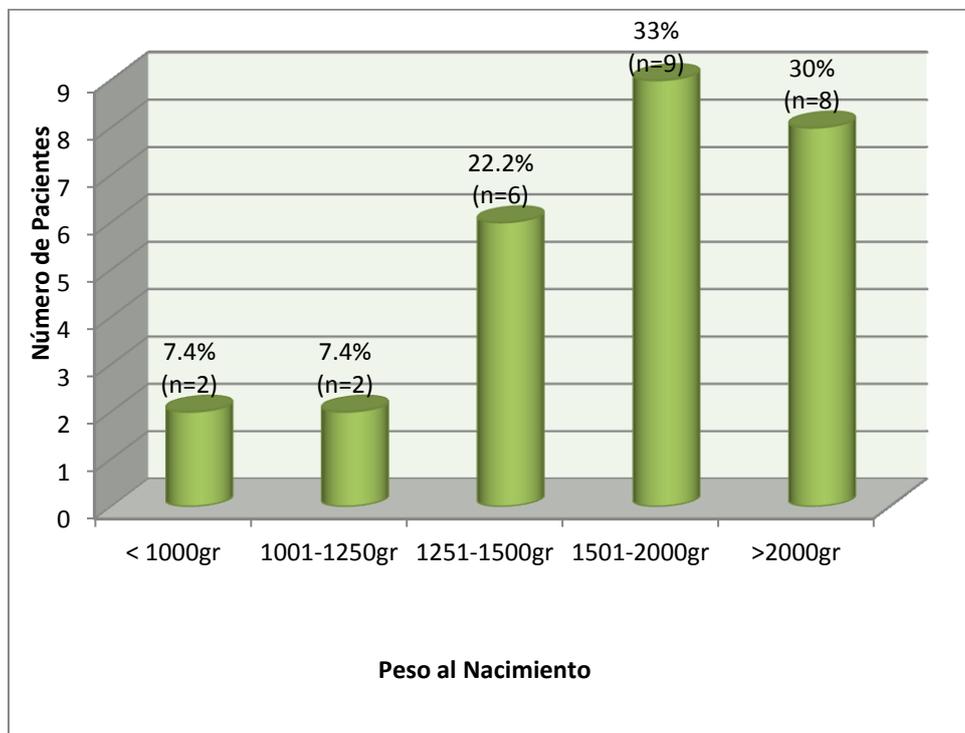
Gráfica 3. Peso para la edad gestacional de pacientes con ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los 27 pacientes estudiados se observó que el 7.4% (n=2) tenían peso menor a 1000gr, el 7.4% (n=2) con peso entre 1001 y 1250gr, el 22.2% (n=6) entre 1251 y 1500gr, el 33% (n=9) con peso entre 1501 a 2000gr, y el 35% (n=8) con peso mayor a 2000gr. (Gráfica 4).

Gráfica 4. Peso al nacer de pacientes con ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

En cuanto a la vía de nacimiento de los pacientes estudiados se observó que el 59.3% (n=16) nacieron por cesárea y el 40.7% (n=11) nacieron por parto. (Tabla4)

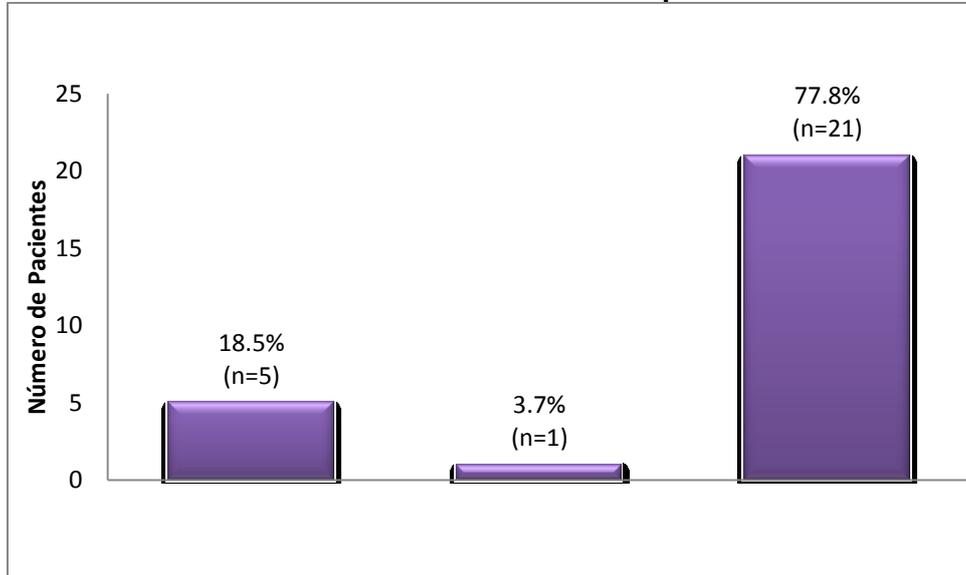
Tabla 4. Vía de nacimiento de pacientes con ECN

Vía de Nacimiento	Número	Porcentaje
PARTO	11	40.7%
CESÁREA	16	59.3%
TOTAL	27	100%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

En lo referente al estado de salud materno se observó que el 77.8% (n=21) eran sanas, el 18.5% (n=5) presentaron pre eclampsia y el 3.7% (n=1) presentó tabaquismo y drogadicción. (Gráfica 5)

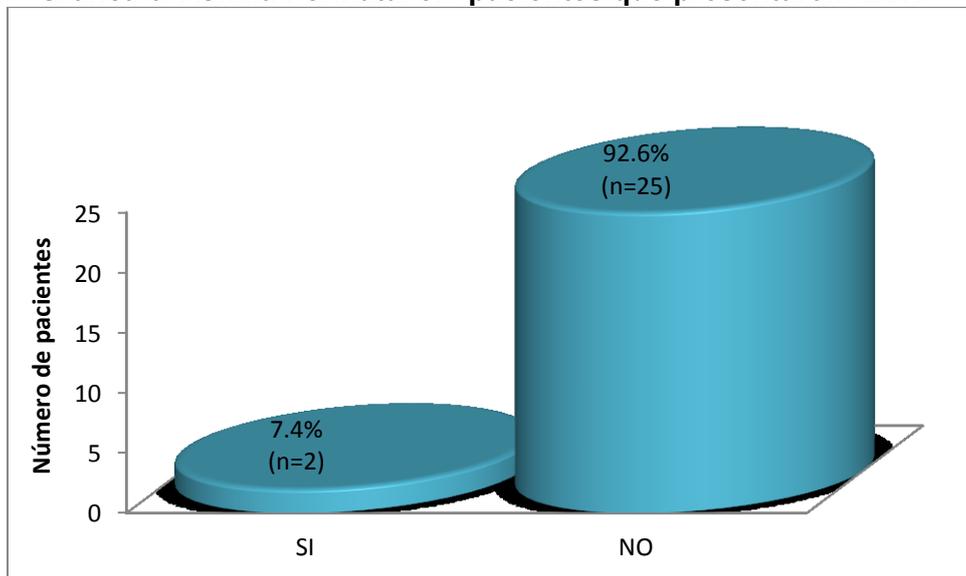
Gráfica 5. Estado de salud de las madres de pacientes con ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los 27 casos de Enterocolitis Necrosante se observó que el 7.4% (n=2) presentaron asfixia perinatal y el 92.6% no la presentaron. (Gráfica 6)

Gráfica 6. Asfixia Perinatal en pacientes que presentaron ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

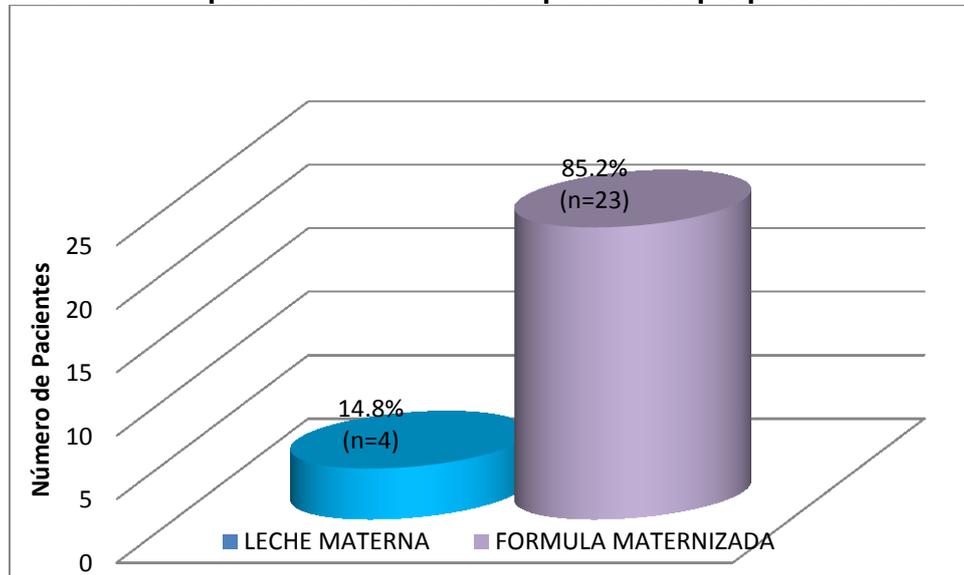
En cuanto al inicio y tipo de alimentación se observó que al 63% (n=17) se les inicio de inmediato la alimentación, el 29.6% (n=8) tuvieron de 1 a 3 días de ayuno y el 7.4%(n=2) tuvieron más de 3 días de ayuno. Se observó que al 85.2% (n=23) se inicio la alimentación con formula maternizada, mientras al 14.8 % (n=4) se inicio con leche materna. El volumen de inicio de alimentación fue el 48% (n=13) a capacidad gástrica, al 22% (n=6) a 25ml/kg/día, y al 30% (n=8) a 12.5ml/kg/día.

Tabla 5. Tiempo de inicio de la alimentación en pacientes con ECN

Inicio de la alimentación	Número	Porcentaje
Inmediato	17	63%
1-3 días de ayuno	8	29.6%
> 3 días de ayuno	2	7.4%
Total	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

Gráfica 7. Tipo de alimentación en pacientes que presentaron ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

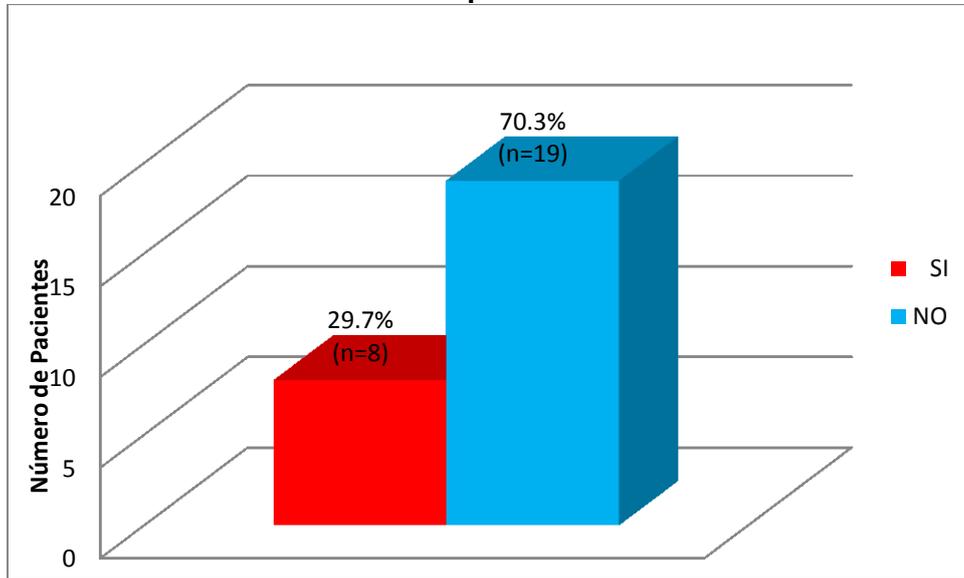
Tabla 6. Volumen de inicio de alimentación en pacientes con ECN

Volumen de inicio	Pacientes	Porcentaje
Capacidad Gástrica	13	48%
25ml/kg/día	6	22%
12.5ml/Kg/día	8	30%
Total	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los casos de Enterocolitis Necrosante el 29.7 % (n=8) tuvieron catéter umbilical arterial y el 70.3% (n=19) no tuvieron catéter umbilical arterial. (Gráfica 8)

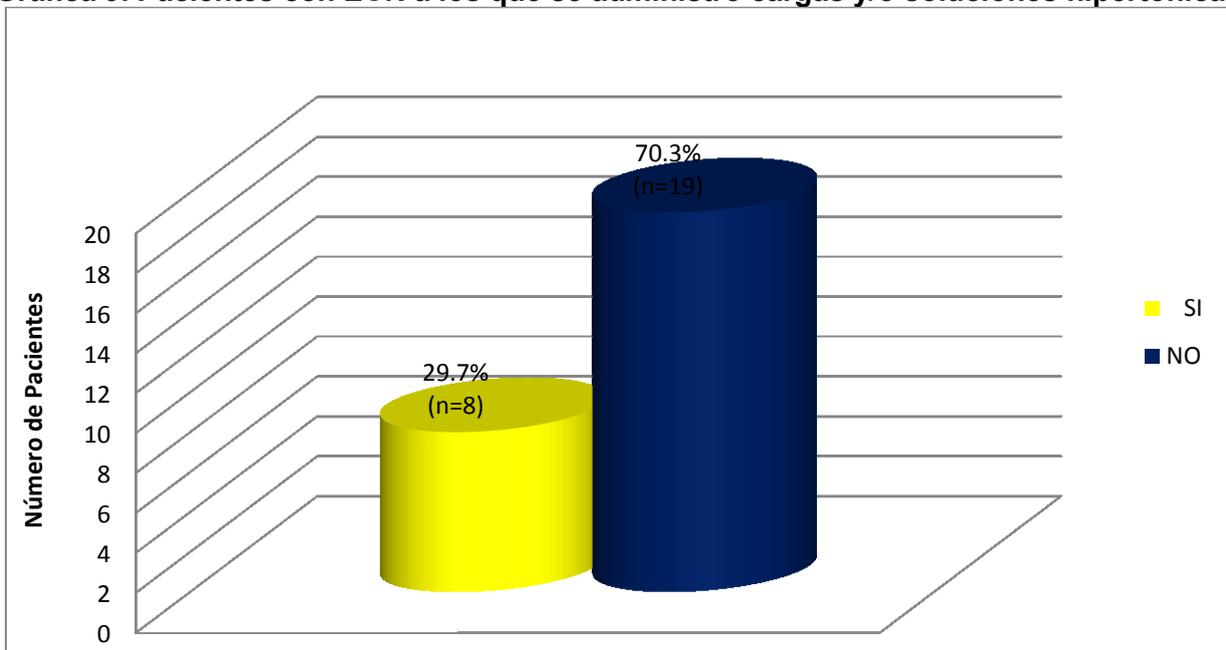
Gráfica 8. Pacientes con ECN que tuvieron catéter umbilical arterial



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los casos de Enterocolitis Necrosante, se observó que al 29.7% (n=8) se les administró cargas y/o soluciones hipertónicas y al 70.3% (n=19) no se les administró. (Gráfica 9)

Gráfica 9. Pacientes con ECN a los que se administró cargas y/o soluciones hipertónicas



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

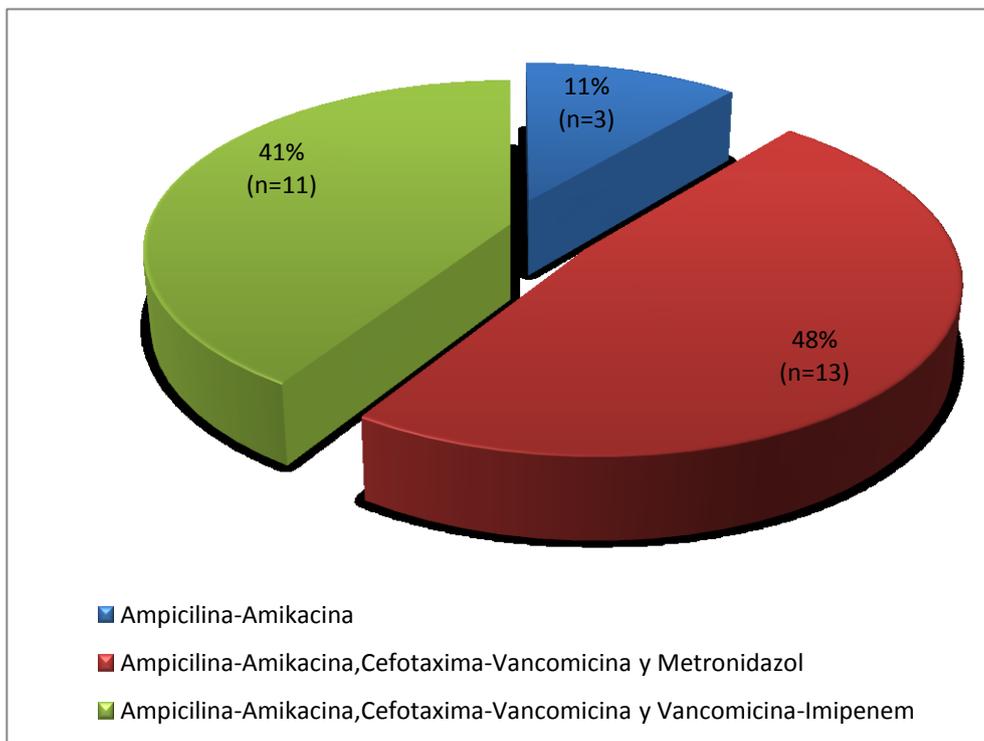
De los pacientes estudiados se observó que el 100% (n=27) cursaron con sepsis. Y de éstos al 11%(n=3) se les administró un esquema antimicrobiano que consistió en ampicilina y amikacina, al 48% (n=13) se les administró dos esquemas antimicrobianos que consistieron en ampicilina-amikacina, posteriormente cefotaxima-vancomicina y Metronidazol, y al 41% (n=11) se les administró 3 esquemas antimicrobianos que consistieron en ampicilina-amikacina, cefotaxima-vancomicina y vancomicina-imipenem.

Tabla 7. Pacientes que presentaron Sepsis y ECN

SEPSIS	Pacientes	Porcentaje
SI	27	100%
NO	0	0%
TOTAL	27	100.%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

Gráfica 10. Esquemas antimicrobianos en pacientes que cursaron con sepsis y ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

En cuanto a los días de antibiótico se observó que el 11% (n=3) tuvieron al menos 7 días de antibiótico, el 30% (n=8) de 8 a 14 días, el 37% (n=10) de 15 a 21 días y 22% (n=6) más de 21 días de antibiótico. (Tabla 8)

Tabla 8. Días de Antibiótico de pacientes con Sepsis y ECN

DÍAS DE ANTIBIÓTICO	Pacientes	Porcentaje
7	3	11.0%
8 A 14	8	30.0%
15 A 21	10	37.0%
MÁS DE 21	6	22.0%
TOTAL	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los casos estudiados se observó que el 77.8% (n=21) recibió tratamiento médico, y el 22.6% (n=6) tratamiento quirúrgico. Y del total de pacientes el 14.8% (n=4) fallecieron y el 85.2% (n=23) sobrevivieron.

Tabla 9. Tratamiento de los casos de ECN

Tratamiento de ECN	Número	Porcentaje
Médico	21	77.8%
Quirúrgico	6	22.6%
TOTAL	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

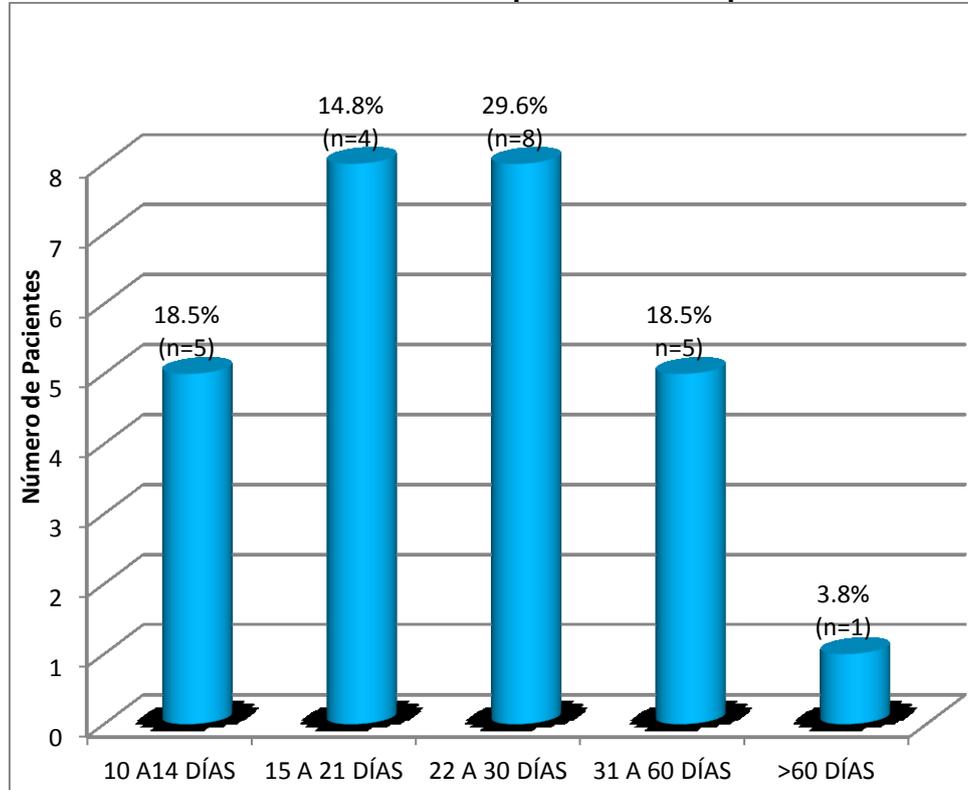
Tabla 10. Evolución de pacientes con ECN

Pacientes con ECN	Número	Porcentaje
Sobrevivientes	23	85.2%
Defunciones	4	14.8%
TOTAL	27	100.0%

FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

De los casos estudiados se observó que los días de estancia hospitalaria fueron de 10 a 97, el 18.5%(n=5) 10 a 14 días, el 29.6(n=8) de 15 a 21 días, 29.6% (n=8) de 22 a 30 días, el 18.5% (n=5) de 31 a 60 días y el 3.8% (n=1) más de 60 días

Gráfica 10. Días de Estancia Intrahospitalaria de los pacientes con ECN



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA

XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En nuestro estudio observamos que el 59.3% nacieron vía cesárea; Walker y cols (2011) refieren que el nacimiento vía cesárea es uno de los factores que influyen en la colonización bacteriana intestinal anormal en Recién nacidos prematuros, y esta colonización anormal provoca absorción de toxinas bacterianas provocando daño al intestino inmaduro y provocar el desarrollo de Enterocolitis. ⁽²⁴⁾

En lo referente a las patologías maternas observamos que la mayoría de las madres eran sanas, 77.8% lo cual difiere con Cefinkayi y cols (2012) que menciona que uno de los factores de riesgo para presentar enterocolitis necrosante son ser hijo de madre con pre eclampsia. ⁽⁷⁾ Sin embargo se debe tomar en cuenta que aunque la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran hijos de madres sanas, también contaban con otras características que pudieron incrementar el riesgo de presentar la enfermedad.

Renu Sharma y cols (2013) refieren que los eventos hipóxico-isquémicos como ocurre en la asfixia provoca alteraciones en la microcirculación intestinal, con la participación de mediadores pro inflamatorios que se han visto implicados en la fisiopatología de la enterocolitis necrosante; sin embargo en nuestro estudio se observó que sólo el 4.5 % presentaron asfixia perinatal; éste hecho pudiera deberse a que se han implementado estrategias para reducir la asfixia perinatal, y a que a éste grupo de riesgo para el desarrollo de ECN se tiene mayor precaución al inicio de la alimentación ⁽³⁵⁾

En nuestro estudio observamos que al 63.5% de los pacientes se les inicio de inmediato la vía oral y sólo el 7.4% tuvieron más de 3 días de ayuno; lo cual difiere de lo mencionado por Walker y cols (2011) quienes refieren que el ayuno prolongado definido como más de 72 horas produce una rápida atrofia de la mucosa intestinal y altera el efecto de barrera de los microorganismos comensales con la disminución de la producción intestinal de mediadores pro inflamatorios como FNT e IL-8, así como la traslocación bacteriana. ⁽²⁴⁾ Los pacientes presentaron enterocolitis entre 1 y 3 días después de iniciar la alimentación enteral.

En nuestro estudio se observó que a la mayoría (85.2%) se les inicio la alimentación con fórmula maternizada y sólo al 14.8 % se les alimentó con leche materna. Jatinder y cols (2010) han establecido el efecto protector de la alimentación con leche humana ya que disminuye el riesgo de enterocolitis al influir de forma positiva en la colonización intestinal de bacterias comensales beneficiosas además la leche humana es fuente de IgA que es el mayor efector del sistema inmunitario de la mucosa. ^(3,5)

Renu Sharma (2013) en su estudio hace énfasis en que en los recién nacidos prematuros, la alimentación agresiva puede causar estasis del sustrato en el tracto gastrointestinal debido a la dismotilidad, provocando la dilatación intestinal por líquidos y gas y posiblemente un deterioro de la barrera epitelial intestinal, así como el desarrollo de endotoxemia en los recién nacidos prematuros estables después de la alimentación en presencia de una colonización microbiana anormal, lo cual puede alterar las señales de transducción en la barrera epitelial intestinal y alterar el mensaje normal de crecimiento y la reparación de los enterocitos a uno que produce una inflamación excesiva, apoptosis y necrosis. ^(3,5) Y en nuestro estudio observamos que al 48.3% se les inicio la alimentación a capacidad gástrica, lo cual pudiera ser un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad.

En nuestro estudio observamos que sólo el 29.7 % de los pacientes tuvieron catéter umbilical arterial el cual permaneció menos de 7 días ; Jatinder (2010) menciona que el uso de catéter umbilical arterial es factor de riesgo para presentar enterocolitis necrosante por la alteración que pueden provocar en la circulación enteral. ⁽¹⁾

Stewart y cols (2012), refieren que los eventos inflamatorios como ocurre en la sepsis debido a la participación de marcadores inflamatorios como la IL-6, IL-4, FNT alfa , en las fases tempranas del desarrollo son factor de riesgo para Enterocolitis Necrosante. ^(3,5,24) Y Adel y cols (2012) en su estudio establecen que el tratamiento empírico con antibióticos aumenta el riesgo de presentar enterocolitis necrosante y muerte en neonatos de muy bajo peso al nacer. ⁽⁶⁾ Y en nuestro estudio observamos que el 100% de los pacientes cursaron con Sepsis y se le les administro al menos 2 esquemas antimicrobianos que consistieron en ampicilina con amikacina y cefotaxima con vancomicina, por lo que la sepsis y el uso prolongado de antibióticos son factores predisponentes para el desarrollo de Enterocolitis Necrosante.

XII. CONCLUSIONES

En el presente estudio pudimos observar los casos de Enterocolitis Necrosante contaban con al menos uno de los factores de riesgo ya bien establecidos para la aparición de ésta patología, como los son prematuridad, peso bajo, sepsis, falta de alimentación con leche materna, así como alimentación agresiva.

En nuestro estudio observamos que los factores que pudieron influir en el desarrollo de enterocolitis son:

Prematuridad: Se ha establecido como factor de riesgo para Enterocolitis Necrosante por varias características de éste grupo de pacientes, como lo son; alteraciones en la motilidad, en la capacidad de absorción y digestión, deficiencias enzimáticas, deficiencia de Inmunoglobulina A, que sumado a inmadurez de la circulación enteral favorece la isquemia-hipoxia amplificando la respuesta a otros agentes de daño como la alimentación o el sobre crecimiento bacteriano.

Sepsis: se reconoce como factor de riesgo para presentar la enfermedad porque contribuye en la colonización bacteriana anormal ya que los organismos patógenos y el uso de antibióticos retrasa la adquisición de bacterias comensales y facilita la traslocación de gérmenes o toxinas desde el lumen intestinal, observamos que en nuestro estudio el 100% de los pacientes cursaron con sepsis y requirieron al menos 2 esquemas antimicrobianos

Alimentación agresiva, ya que puede causar estasis del sustrato en el tracto gastrointestinal debido a la dismotilidad, la estasis puede llevar a la dilatación intestinal por líquidos y gas, y posiblemente a un deterioro de la barrera epitelial intestinal, la progresión rápida de la alimentación, la traslocación bacteriana y la colonización patógena con mediadores inflamatorios parecen desempeñar un papel más importante que el trastorno circulatorio por sí mismo. La extensa superficie intestinal es recubierta solo por un epitelio simple, en esta gran superficie, de solo una capa celular, podrían ocurrir alteraciones que lleven a su debilitamiento, facilitando así la traslocación de gérmenes o toxinas desde el lumen intestinal. En nuestro estudio observamos que al 48 % de los pacientes se les inicio la vía oral a capacidad gástrica y como se ha establecido que incrementos de volumen de la vía enteral mayores de 20ml/kg/día, este pudiera ser un factor predisponente para la aparición de enterocolitis en nuestra población.

Falta de alimentación con leche materna, ya que el uso de leche humana tiene un efecto beneficioso que se ha relacionado principalmente con mejoría de las funciones inmunitarias intestinales por la transferencia pasiva de inmunoglobulinas a través de la leche humana en neonatos amamantados, la presencia de IgA secretoria en el intestino es capaz de neutralizar toxinas bacterianas e infecciones por virus; además la leche humana estimula el proceso de digestión y de la absorción de nutrientes y el tránsito gastrointestinal. ^(3,5,24,30,32,33). En nuestro estudio observamos que a más del 80% de los pacientes se les inicio la alimentación con fórmula maternizada por lo que el tipo de alimentación en nuestra población representa un factor predisponente para el desarrollo de enterocolitis.

XIII. RECOMENDACIONES

Después de analizar los resultados obtenidos en el presente estudio hacemos las siguientes recomendaciones para prevenir la aparición de Enterocolitis Necrosante:

Se sugiere iniciar la alimentación enteral en las primeras 72 horas de vida siempre y cuando las condiciones abdominales lo permitan.

Iniciar la alimentación con leche materna por lo que será necesario implementar estrategias para contar con leche humana ya que en ocasiones por encontrarse la madre hospitalizada o con alguna patología no es posible contar con su leche para la alimentación del neonato.

Iniciar a la alimentación con volúmenes pequeños de acuerdo al peso del paciente (12.5 a 25ml/ Kg/día con incrementos paulatinos)

Utilizar el catéter umbilical arterial menos de 7 días

Implementar estrategias para disminuir los casos de sepsis y de igualo manera disminuir los días de antibiótico.

XIV. BIBLIOGRAFIA:

1. Jatinder Bhatia, Strategies to prevent necrotizing enterocolitis Chinese Medical Journal 2010;123(20):2759-2765
2. Eksp Klim, Necrotizing enterocolitis in newborns, Gastroenterology, 2012(2)
3. Stewart C, Marrs E, Magonan S. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. Acta Paediatr, 2012 Jul 30
4. Sing R: Shah .BL Necrotizing enterocolitis and the role of anemia of prematurity , Perinatol , Vol 36 N 4
5. Dominguez, K.M. Moss ,RL Necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology, Vol:39, 2012
6. Adel EA, Ali AA. Empirical antibiotics treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. Ann Saudi Med 2012
7. Cefinkayi M, Ozkan M. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infant. Early Human, 2012 Jul
8. Tooke L, Alexander A, Extensive portal venous gas without obvious pneumatosis intestinalis in a preterm infant with necrotizing enterocolitis, J Paediatr Jul 2012
9. Wu SF, Caplin M, Lin HC, Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. Paediatr Neonatology , 2012 Jun ;53(3)
10. Fallon EM, Nehra D, Potenk AA. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patient at risk for necrotizing enterocolitis. J PEN 2012
11. Dogra S, Mukhopadhyay K, Oral intolerance and necrotizing enterocolitis in preterm small for gestational age neonates with normal umbilical artery Doppler . J Trop Paediatr 2012 Jun.
12. Panigrahi P, Necrotizing enterocolitis: a practical guide to its prevention and management. Paediatr Drug 2009.
13. Cotren RM, Taylor S, Prolonged duration of initial empirical antibiotics treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight in infants. Pediatrics 2009 Jan.
14. Fuller R .Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989;66:365-78.
15. FAO/WHO. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Join FAO/WHO expert consultation on evaluation of health
16. William O, Tarnow-Mordi, Dominic W. et al. Probiotics Reduce All-Cause Mortality and Necrotizing Enterocolitis: It Is Time to Change Practice Pediatrics 2010;125;1068
17. Carrie Armstrong et al. Reports on Use of Probiotics and Prebiotics in Children, American Family Physician /afp Volume 83, Number 7 April 1, 2011
18. Shripada Rao, Sanjay P, Max B Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates , Pediatrics 2010;125.
19. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition JPGN Volume 52, Number 2, February 2011

20. Kurton C Kelly K Probióticos orales: Lactobacillus sporogenes para prevención de la enterocolitis necrotizante en bebés de muy bajo peso al nacer : *European Journal of Clinical Nutrition* (2011) 65, 434-439
21. Ravisha Srinivasjois , Shripada Rao, Sanjay Patole, Suplementación con probióticos en recién nacidos prematuros, *Clinical Nutrition* 28, 2009.
22. M Al-Hosni, M Dueñas, M Hawk, Suplementación con probióticos en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, *J Perinatol*. 2011.
23. Pretz J, Achanti B, Prevention of Necrotizing enterocolitis in preterm infants : a 20-years experience, *Pediatrics* 2007 Jan; 119(1)
24. Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364(3):255-64.
25. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state of the art imaging findings with pathologic correlation, 2007;27(2) 285-305
26. Patel BK, Shah JS, Necrotizing enterocolitis in very low birth weigh infants; a systemic review. *ISRN Gastroenterol* 2012: 56
27. Abrew MT, Tolk-like receptor signaling in the intestinal epithelium; how bacterial recognition shapes intestinal function *Nat Rev Immunol* 2010;10;131-144
28. Tatum PM Harmon CM et al. Tolk-like receptor 4 is protective against neonatal ischemia- reperfusion, intestinal injury. *J Pediatr Surg* 2010;45:1246-55
29. Emami CN, Chokshi N, Wang J. et al. Role of interleukin-10 in the pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis *Am J. Surg* 2012;203:428-35
30. Lin PN, Nasr TR, Stoll BJ, Necrotizing Enterocolitis: recent scientific advances in Pathophysiology and prevention ,*Semin Perinatol*, 2008;32(2)70-82
31. Bohnhorst B, Kuebler JF. Portal venous gas detected by ultrasound, *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21(1):111-7
32. Claud EC, Walker WA, Bacterial colonizations, Probiotics and necrotizing enterocolitis *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (Suppl2) 546-552
33. Fernandez Carrocera LA, Solis Herrera A, Double-blind ,randomized clinical assay to evaluate the efficacy of probióticas in preterm newborns weighing less than 1500g in the prevention of Necrotizing Enterocolitis, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F5-F9
34. Ravi Mangal Patel, MD, Patricia We, Denning, MD ,Therapeutic Use of Probiotics, Prebiotics and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis ,What is the Current Evidence?, *Clin Perinatol* 40 (2013) 11-25
35. Renu Sharma, MD, Mart Lawrence Hudak, MD , A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis Pat, Present and Future. *Clin Perinatol* 40 (2013) 27-51
36. Robert D, Christensen MD, Necrotizing Enterocolitis in Term Infants *Clin Perinatol* 40 (2013) 69-78
37. Isabelle G, Inflammatory Signaling in Necrotizing Enterocolitis, *Clin Perinatol* 40 (2013) 109-124
38. James E, Moore, MD, New Monitoring Techniques to Determine the Risk of necrotizing Enterocolitis *Clin Perinatol* 40 (2013) 125-134
39. Zachary G, Sylvester, MD, The Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis *Clin Perinatol* 40 (2013) 135-148

**ANEXO 1.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
 TESIS DE INVESTIGACIÓN: ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y FACTORES
 PREDISponentES EN PREMATUROS MENORES DE 36 SEMANAS EN EL
 HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DE 2008 A 2012”**

Se revisara cada expediente de acuerdo a loa criterios de inclusión de éste estudio y se le estudiará los siguiente:

P A C I E N T E	E X P E D I E N T E	F. I N G R E S O	F. E G R E S O	D I A S D E E I H	S D G	P E S O	G É N E R O	A P G R A R D E N A C	V I D A N A C	Esta do de sa lud ma ter no no	Sol. hiper tóni cas cargas	Alimen tación		D I A S A Y U N O	Cate ter arte rial	S E P S I S	A T B	E S T A D I O E C N	Evolución		T X Q X	D E F U N C I Ó N		
												L H Vol. día	Suce dane os						Remi si ón	Pro gre si ón				
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
...																								