



# VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

## **INTERÉS DE LOS ÍNDICES CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE**

**Tesis Doctoral**

**Doctorando:**

Ldo. Miguel Couselo Jerez

**Dirigida por:**

Prof <sup>a</sup>. Pilar Codoñer Franch

Dr. Vicente Ibáñez Pradas

Valencia, 2014



**Departamento:** Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.  
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

**Programa de doctorado:** 3042 Medicina.

**Título:** INTERÉS DE LOS ÍNDICES CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE.

**Autor:** D. Miguel Couelo Jerez. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela.

**Directora:** Dña. Pilar Codoñer Franch. Prof<sup>a</sup>. titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia. Jefa de Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

**Co-director:** D. Vicente Ibáñez Pradas. Dr. en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Especialista en Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.



Dña. Pilar Codoñer Franch, Profesora del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Certifica que D. Miguel Couselo Jerez, Ldo. en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección y la de D. Vicente Ibáñez Pradas, Dr. en Medicina y Cirugía, el trabajo de investigación INTERÉS DE LOS ÍNDICES CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, el cual reúne todos los requisitos para ser presentado y defendido como tesis doctoral en la Universidad de Valencia ante el tribunal correspondiente.

Valencia, 9 de diciembre de 2014.

Fdo. Prof<sup>a</sup>. Pilar Codoñer Franch



D. Vicente Ibáñez Pradas, Doctor en Medicina y Cirugía.

Certifica que D. Miguel Couselo Jerez, Ldo. en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección y la de Dña. Pilar Codoñer Franch, Profª. del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, el trabajo de investigación INTERÉS DE LOS ÍNDICES CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, el cual reúne todos los requisitos para ser presentado y defendido como tesis doctoral en la Universidad de Valencia ante el tribunal correspondiente.

Valencia, 9 de diciembre de 2014.

Fdo. Dr. Vicente Ibáñez Pradas





# ÍNDICE



**Lista de contenidos**

<b>LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>I INTRODUCCIÓN GENERAL.....</b>	<b>23</b>
<b>Definición .....</b>	<b>25</b>
<b>Epidemiología .....</b>	<b>25</b>
<b>Patogenia .....</b>	<b>26</b>
<b>Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....</b>	<b>33</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>48</b>
<b>Índices clínicos para guiar el tratamiento quirúrgico de la ECN.....</b>	<b>63</b>
<b>II HIPÓTESIS .....</b>	<b>75</b>
<b>III OBJETIVOS .....</b>	<b>79</b>
<b>IV METODOLOGÍA.....</b>	<b>83</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>85</b>
<b>Fuentes de información.....</b>	<b>85</b>
<b>Sujetos del estudio y criterios de inclusión.....</b>	<b>86</b>
<b>Procedimientos y pautas clínicas o quirúrgicas en los pacientes.....</b>	<b>87</b>
<b>Variables estudiadas.....</b>	<b>89</b>

<b>Fases del estudio y análisis estadístico</b> .....	92
<b>Tamaño muestral</b> .....	96
<b>V RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL</b> .....	99
<b>V.1. RESULTADOS</b> .....	101
<b>Validación del MDASm y el SNAPPE-II: Estudio descriptivo de la muestra del Hospital La Fe</b> .....	101
1. <i>Sexo. Hospital La Fe</i> .....	102
2. <i>Edad gestacional, peso, puntuación de Apgar y edad en el momento del diagnóstico. Hospital La Fe</i> .....	102
3. <i>Tipo de alimentación. Hospital La Fe</i> .....	105
4. <i>Malformaciones. Hospital La Fe</i> .....	105
5. <i>Hemorragia intraventricular. Hospital La Fe</i> .....	108
6. <i>Tratamientos previos al inicio de la ECN. Hospital La Fe</i> .....	109
6.1. <i>Administración de fármacos inotrópicos</i> .....	109
6.2. <i>Necesidad de soporte ventilatorio</i> .....	110
6.3. <i>Transfusiones de concentrado de hematíes</i> .....	111
6.4. <i>Tratamiento con Ibuprofeno</i> .....	112
6.5. <i>Tratamiento antibiótico de la ECN<sub>i</sub></i> .....	113
7. <i>Manifestaciones clínicas, tratamiento quirúrgico y mortalidad. Hospital La Fe</i> .....	114

<i>7.1. Grupos de estudio y diagrama de flujo.....</i>	114
<i>7.2. Comparación de las características de los pacientes del grupo M y el grupo Q.....</i>	116
<i>7.3. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica.....</i>	117
<i>7.4. Síntomas y signos .....</i>	120
<i>7.5. Hallazgos radiológicos.....</i>	121
<i>7.6. Estadio de Bell.....</i>	123
<i>7.7. Hallazgos quirúrgicos .....</i>	127
<i>7.8. Hallazgos histológicos y correlación con los hallazgos quirúrgico.....</i>	128
<i>7.9. Técnicas quirúrgicas .....</i>	132
<i>7.10. Mortalidad.....</i>	132
<b>Validación del MDASm y el SNAPPE-II: Rendimiento diagnóstico del MDASm y el SNAPPE-II en el Hospital La Fe .....</b>	
<i>1. Variables de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe .....</i>	133
<i>2. Puntuaciones de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe .....</i>	136
<i>2.1. Comparación de las puntuaciones del MDASm y el SNAPPE-II entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.....</i>	137
<i>2.2. Rendimiento diagnóstico de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe.....</i>	139

**Obtención de un modelo predictivo de tratamiento quirúrgico. Hospital La**

**Fe**..... 142

1. *Análisis univariante*..... 142

2. *Obtención de un modelo predictivo mediante regresión logística* ..... 145

3. *Bondad del ajuste del modelo*..... 147

4. *Capacidad de discriminación del modelo* ..... 147

5. *Evaluación del rendimiento diagnóstico del modelo. Hospital La Fe*..... 148

    5.1. *Puntuaciones del NM* ..... 148

    5.2. *Rendimiento diagnóstico del NM. Hospital La Fe* ..... 150

**Validación del Nuevo Modelo: Estudio descriptivo de la muestra del**

**Hospital de Cruces**..... 152

1. *Sexo. Hospital de Cruces*..... 153

2. *Edad gestacional, peso, puntuación de Apgar y edad en el momento del diagnóstico. Hospital de Cruces*..... 153

3. *Tipo de alimentación. Hospital de Cruces* ..... 155

4. *Malformaciones. Hospital de Cruces* ..... 155

5. *Hemorragia intraventricular. Hospital de Cruces* ..... 156

6. *Tratamientos previos al inicio de la ECN. Hospital de Cruces*..... 157

    6.1. *Administración de fármacos inotrópicos*..... 157

    6.2. *Necesidad de soporte ventilatorio* ..... 157

    6.3. *Transfusiones de concentrado de hematíes* ..... 158

    6.4. *Tratamiento con ibuprofeno* ..... 158

6.5. Tratamiento antibiótico de la ECN.....	159
7. Comparación de las características de los pacientes de la muestra del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.....	160
8. Manifestaciones clínicas, tratamiento quirúrgico y mortalidad. Hospital de Cruces.....	163
8.1. Grupos de estudio y diagrama de flujo.....	163
8.2. Comparación de las características de los pacientes del grupo M' y el grupo Q' .....	164
8.3. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica .....	167
8.4. Síntomas y signos .....	168
8.5. Hallazgos radiológicos.....	170
8.6. Estadio de Bell.....	171
8.7. Hallazgos quirúrgicos .....	173
8.8. Hallazgos histológicos y correlación con los hallazgos quirúrgicos .....	174
8.9. Técnicas quirúrgicas .....	176
8.10. Mortalidad.....	176
<b>Validación del Nuevo Modelo: Rendimiento diagnóstico del NM en el Hospital de Cruces.....</b>	<b>177</b>
1. Variables de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces .....	177

2. Puntuaciones de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces .....	180
2.1. Comparación de las puntuaciones del NM, MDASm y SNAPPE-II entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.....	181
2.2. Rendimiento diagnóstico de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces .....	184
2.2.1. Rendimiento diagnóstico del NM.....	184
2.2.2. Comparación del rendimiento diagnóstico del NM, MDASm y SNAPPE-II .....	184
<b>V.2. DISCUSIÓN .....</b>	<b>187</b>
<b>VI CONCLUSIONES FINALES .....</b>	<b>243</b>
<b>VII BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>247</b>
<b>VIII APÉNDICE.....</b>	<b>277</b>
<b>Anexo 1. Listado de variables recogidas en la investigación .....</b>	<b>279</b>
<b>Anexo 2. Tamaño muestral .....</b>	<b>285</b>
<b>Anexo 3. Bondad del ajuste del modelo. Muestra del Hospital La Fe.....</b>	<b>286</b>



## **LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.**

*En orden alfabético:*

**APACHE-II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II

**BiPAP:** Bilevel Positive Airway Pressure

**C:** Grados Celsius

**CPAP:** Continuous Positive Airway Presssure

**dL:** Decilitro

**DAP:** Ductus Arterioso Permeable

**ECN:** Enterocolitis necrotizante

**EGF:** Epidermal Growth Factor

**F:** Grados Fahrenheit

**FGA:** Fibrinógeno A

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno

**g:** gramos

**h:** hora

**HB-EGF:** Heparin-Binding Epidermal Growth Factor

**HIV:** Hemorragia Intraventricular

**HMOs:** Human Milk Oligosaccharides

**IC:** Intervalo de Confianza

**I-FABP:** Intestinal Fatty Acid Binding Protein

**IL:** Interleucina

**ISS:** Injury Severity Score

**i.v.:** intravenoso

**kg:** Kilogramo

**L-FABP:** Liver Fatty Acid Binding Protein

**LPS:** Lipopolisacárido

**MDAS:** Metabolic Derangement Acuity Score

**MDASm:** Metabolic Derangement Acuity Score modificado

**mg:** Miligramos

**mL:** Mililitros

**mmHg:** Milímetros de mercurio

**NM:** Nuevo Modelo

**NO:** Óxido Nítrico

**O<sub>2</sub>:** Oxígeno

**OR:** Odds Ratio

**p:** p-valor

**P<sub>3</sub>, P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>:** Percentil 3, Percentil 25, Percentil 75

**PAF:** Platelet Activating Factor

**PO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno

**POSSUM:** Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity

**PSV:** Pressure Support Ventilation

**RM:** Resonancia Magnética

**ROC:** Receiver Operator Characteristics

**Sat O<sub>2</sub>:** Saturación de oxígeno

**SIC:** Síndrome de Intestino Corto

**SIMV:** Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

**SIPPV:** Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation

**SNAP-II:** Score for Neonatal Acute Physiology-II

**SNAPPE-II:** Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension-II

**T<sub>0</sub>:** Fecha del diagnóstico de la enterocolitis necrotizante

**T<sub>1</sub>:** Fecha de control de la progresión de la enfermedad

**TLR:** Toll Like Receptor

**TNF- $\alpha$ :** Tumoral Necrosis Factor  $\alpha$

**TTF:** Trefoil Factor

**UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

**VAFO:** Ventilación de Alta Frecuencia

**VPN:** Valor Predictivo Negativo

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

**$\chi^2$ :** Parámetro estadístico Chi-cuadrado

## **LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.**

*Tablas en orden de aparición:*

**Tabla 1.** Factores de riesgo para desarrollar ECN

**Tabla 2.** Moléculas y otros factores con relacionados con la fisiopatología de la ECN

**Tabla 3.** Clasificación con los estadios de Bell modificados

**Tabla 4.** Relación de los signos de la ECN y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)

**Tabla 5.** Variables del MDAS y sus puntuaciones correspondientes.

**Tabla 6.** Variables del SNAPPE-II y sus puntuaciones correspondientes.

**Tabla 7.** Variables del MDASm y sus puntuaciones correspondientes.

**Tabla 8.** Símbolos correspondientes a la fórmula para calcular el tamaño muestral.

**Tabla 9.** Descripción de las variables peso, edad gestacional, Apgar 1 y Apgar 5. Hospital La Fe.

**Tabla 10.** Distribución de los pacientes con HIV.

**Tabla 11.** Pacientes que recibieron fármacos inotrópicos antes del diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

**Tabla 12.** Pacientes que necesitaron ventilación mecánica antes de que se realizase el diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

**Tabla 13.** Transfusiones de sangre previas al diagnóstico. Hospital La Fe.

**Tabla 14.** Administración de Ibuprofeno antes del diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

**Tabla 15.** Comparación de las variables continuas entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.

**Tabla 16.** Comparación de las variables categóricas entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.

**Tabla 17.** Tiempo hasta la valoración por un miembro del servicio de Cirugía Pediátrica y tiempo hasta la intervención quirúrgica. Hospital La Fe.

**Tabla 18.** Síntomas y signos de ECN en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ), en los pacientes del grupo M y del grupo Q. Hospital La Fe.

**Tabla 19.** Síntomas y signos de ECN en el momento control ( $T_1$ ), en los pacientes del grupo M y del grupo Q. Hospital La Fe.

**Tabla 20.** Comparación de los estadios de Bell de los grupos M y Q. Hospital La Fe.

**Tabla 21.** Máximo estadio de Bell alcanzado durante la evolución de la enfermedad. Hospital La Fe.

**Tabla 22.** Pruebas de homogeneidad y de tendencia lineal respecto al estadio de Bell y el tratamiento quirúrgico. Hospital La Fe.

**Tabla 23.** Correlación entre hallazgos quirúrgicos y hallazgos histológicos de los pacientes del grupo Q. Hospital La Fe.

**Tabla 24.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 25.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 26.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe

**Tabla 27.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 28.** Puntuación del MDASm del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Tabla 29.** Puntuación del SNAPPE-II del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Tabla 30.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 31.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 32.** Resultado del análisis univariante en toda la muestra (89 pacientes). Hospital La Fe.

**Tabla 33.** Resultado del análisis univariante sin pérdidas de información (muestra de 83 pacientes sin datos desconocidos en las variables analizadas). Hospital La Fe.

**Tabla 34.** Variables incluidas en el modelo obtenido mediante regresión logística.

**Tabla 35.** Puntuación del NM del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$  (valor absoluto). Hospital La Fe.

**Tabla 36.** Comparación de las puntuaciones del NM (valor absoluto) entre el grupo M y el grupo Q en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 37.** Comparación de las puntuaciones del NM (valor absoluto) entre el grupo M y el grupo Q en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Tabla 38.** Resultados del área bajo la curva ROC del NM en  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Tabla 39.** Descripción de las variables peso, edad gestacional, Apgar 1 y Apgar 5. Hospital de Cruces.

**Tabla 40.** Pacientes que necesitaron ventilación mecánica antes de que se realizase el diagnóstico de ECN. Hospital de Cruces.

**Tabla 41.** Transfusiones de sangre previas al diagnóstico. Hospital de Cruces.

**Tabla 42.** Administración de Ibuprofeno antes del diagnóstico de ECN. Hospital de Cruces.

**Tabla 43.** Comparación de las variables continuas de los pacientes del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.

**Tabla 44.** Comparación de las variables categóricas de los pacientes del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.

**Tabla 45.** Comparación de las variables continuas entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 46.** Comparación de las variables categóricas entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 47.** Tiempo hasta la valoración por un miembro del servicio de Cirugía Pediátrica y tiempo hasta la intervención quirúrgica. Hospital de Cruces.

**Tabla 48.** Síntomas y signos de ECN en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ), en los pacientes del grupo M' y del grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 49.** Síntomas y signos de ECN en el momento control ( $T_1$ ), en los pacientes del grupo M' y del grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 50.** Comparación de los estadios de Bell de los grupos M' y Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 51.** Máximo estadio de Bell alcanzado durante la evolución de la enfermedad. Hospital de Cruces.

**Tabla 52.** Pruebas de homogeneidad y de tendencia lineal respecto al estadio de Bell y el tratamiento quirúrgico. Hospital de Cruces.

**Tabla 53.** Correlación entre hallazgos quirúrgicos y hallazgos histológicos de los pacientes del grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Tabla 54.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 55.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 56.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento control ( $T_1$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 57.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento control ( $T_1$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 58.** Puntuación del NM (valor absoluto), MDASm y SNAPPE-II del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital de Cruces.



**Tabla 59.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 60.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento control ( $T_1$ ). Hospital de Cruces.

**Tabla 61.** Tamaño muestral necesario para evaluar el rendimiento diagnóstico de una prueba teniendo en cuenta valores de especificidad y sensibilidad asumidos que van desde el 80% al 99% con un error absoluto del 10%.

*Figuras en orden de aparición:*

**Figura 1.** Esquema que muestra la fisiopatología de la ECN.

**Figura 2.** Representación esquemática del trabajo de Tepas.

**Figura 3.** Representación esquemática del trabajo de Bonnard.

**Figura 4.** Representación esquemática del desarrollo del proyecto de investigación.

**Figura 5.** Año del nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital La Fe.

**Figura 6.** Distribución de los pacientes según el peso al nacer. Hospital La Fe.

**Figura 7.** Distribución de los pacientes según la edad gestacional. Hospital La Fe.

**Figura 8.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes con malformaciones. Hospital La Fe.

**Figura 9.** Diagrama de sectores que muestra los pacientes con ductus arterioso persistente. Hospital La Fe.

**Figura 10.** Estratificación de los tipos de ventilación mecánica.

**Figura 11.** Antibióticos i.v. administrados en el tratamiento de la ECN. Hospital La Fe.

**Figura 12.** Diagrama de flujo de los pacientes con ECN incluidos en el estudio. Hospital La Fe.

**Figura 13.** Diagrama de flujo representando el momento en que se indicó el tratamiento quirúrgico de la ECN. Hospital La Fe.

**Figura 14.** Hallazgos radiológicos de los pacientes del grupo M y del grupo Q en  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Figura 15.** Evolución del estadio de Bell de los pacientes del grupo M y del grupo Q entre  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Figura 16.** Extensión de la afectación intestinal en los pacientes del grupo Q. Hospital La Fe.

**Figura 17.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del MDASm de los grupos M y Q en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Figura 18.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del SNAPPE-II de los grupos M y Q en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Figura 19.** Curvas ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

**Figura 20.** Curvas ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Figura 21.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del NM (valor absoluto) de los grupos M y Q en  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

**Figura 22.** Curvas ROC del NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

**Figura 23.** Año del nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital de Cruces.

**Figura 24.** Distribución de los pacientes según el peso al nacer. Hospital de Cruces.

**Figura 25.** Distribución de los pacientes según la edad gestacional. Hospital de Cruces.

**Figura 26.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes con malformaciones. Hospital de Cruces.

**Figura 27.** Diagrama de sectores que muestra los pacientes con ductus arterioso persistente. Hospital de Cruces.

**Figura 28.** Antibióticos i.v. administrados en el tratamiento de la ECN. Hospital de Cruces.

**Figura 29.** Diagrama de flujo de los pacientes con ECN incluidos en el estudio. Hospital de Cruces.

**Figura 30.** Diagrama de flujo representando el momento en que se indicó el tratamiento quirúrgico de la ECN. Hospital de Cruces.

**Figura 31.** Hallazgos radiológicos de los pacientes del grupo M' y del grupo Q' en T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital de Cruces.

**Figura 32.** Evolución del estadio de Bell de los pacientes del grupo M' y del grupo Q' entre T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital de Cruces.

**Figura 33.** Extensión de la afectación intestinal en los pacientes del grupo Q'. Hospital de Cruces.

**Figura 34.** Gráficos ("Box-plot") que describen las puntuaciones del NM de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

**Figura 35.** Gráficos ("Box-plot") que describen las puntuaciones del MDASm de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

**Figura 36.** Gráficos ("Box-plot") que describen las puntuaciones del SNAPPE-II de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

**Figura 37.** Curvas ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital de Cruces.

**Figura 38.** Curvas ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

*Imágenes en orden de aparición:*

**Imagen 1.** Paciente de 27 semanas de edad gestacional en el que se aprecia un eritema en la pared abdominal

**Imagen 2.** Paciente con ECN y dilatación intestinal inespecífica

**Imagen 3.** Paciente con ECN y neumatosis intestinal

**Imagen 4.** Paciente con ECN y gas portal

**Imagen 5.** Neumoperitoneo en un paciente con ECN en una radiografía lateral de abdomen

**Imagen 6.** Paciente con ECN y líquido libre abdominal (“silencio abdominal”)

**Imagen 7.** Paciente con ECN y asa intestinal fija en la radiografía de abdomen

**Imagen 8.** Hallazgos quirúrgicos de perforación intestinal y de ECN



# **I. INTRODUCCIÓN GENERAL**





### **Definición.**

La enterocolitis necrotizante (ECN) se caracteriza por la necrosis de algún segmento del tracto digestivo desde el estómago hasta el recto, como respuesta a alguna noxa o mala adaptación del mismo a la vida extrauterina.

### **Epidemiología.**

La ECN afecta a 1 de cada 1000 recién nacidos vivos <sup>1</sup>. Es más frecuente en recién nacidos prematuros (hasta el 90% de pacientes descritos en las diferentes series de ECN lo son) y se estima que el 3-10% de los pacientes con menos de 1500 g de peso o de edad gestacional inferior a 33 semanas pueden padecer la enfermedad <sup>2-5</sup>.

La edad de presentación de la ECN es la segunda semana de vida en la mayoría de los casos. Diferentes estudios han establecido que existe una relación inversamente proporcional entre el grado de prematuridad y la edad de presentación de la ECN, de forma que los neonatos más maduros pueden desarrollar la ECN en la primera semana de vida y aquellos con una edad gestacional inferior lo hacen más tardíamente, incluso después de los 30 días de vida <sup>5,6</sup>.

La ECN representa la urgencia quirúrgica más común durante el período neonatal (entre el 20 y el 40% de los afectados necesitan tratamiento quirúrgico) y su mortalidad es elevada. Se ha calculado que la mortalidad de los pacientes

que presentan ECN se encuentra entre el 15 y el 30%, pero alcanza el 50% en los aquellos que necesitan un tratamiento quirúrgico. Las complicaciones derivadas de la ECN son graves; algunas de las más frecuentes son la aparición de abscesos intraabdominales o estenosis intestinales, la necesidad de nutrición parenteral durante un período de tiempo prolongado y el síndrome de intestino corto. La ECN se ha relacionado también con alteraciones en el desarrollo neurológico<sup>7,8</sup>. Debido a la gravedad de la patología y sus complicaciones el tiempo de hospitalización de estos pacientes suele ser largo. Al igual que ocurre con la prevalencia de la enfermedad, los resultados adversos son más frecuentes en aquellos pacientes prematuros o de bajo peso. Por otra parte, aunque no hay diferencias entre varones y mujeres al considerar la prevalencia, los varones presentan una mayor mortalidad<sup>1,3,4,9</sup>.

### **Patogenia.**

Schiff fue el autor de uno de los primeros trabajos describiendo la enfermedad con un caso clínico en 1955<sup>10</sup>. Posteriormente aparecieron nuevos casos clínicos aislados, entre ellos uno estudiado por Hyde en 1960 y las primeras series largas como la que publicó Santulli en 1975<sup>11, 12</sup>. Ya en estos estudios iniciales se observó un claro predominio de la patología en los pacientes prematuros; además, en estas primeras investigaciones se plantearon hipótesis sobre diferentes factores de riesgo para desarrollar enterocolitis necrotizante cuya influencia se ha confirmado posteriormente<sup>12</sup>. En el momento actual, de todos

los factores de riesgo, el más claramente establecido es la inmadurez del recién nacido, determinada por la prematuridad o el bajo peso, y los regímenes de alimentación con fórmulas artificiales.

Además, la ECN se ha relacionado con otros factores de riesgo: aquellos que se han asociado de forma clásica con la ECN aparecen en la tabla 1<sup>1, 9, 13-15</sup>. En los últimos años se ha estudiado la relación de las transfusiones de concentrado de hematíes con la aparición de ECN. Diferentes trabajos indicaron que existe una relación causal entre la administración de concentrado de hematíes y el desarrollo de ECN<sup>16-19</sup>. Teniendo en cuenta que la mayoría de estos estudios son retrospectivos, no existe la certeza de que la asociación causa-efecto sea definitiva o, por el contrario, la necesidad de recibir una transfusión es únicamente un indicador de la gravedad en la que se encuentran los pacientes prematuros en riesgo de desarrollar ECN.

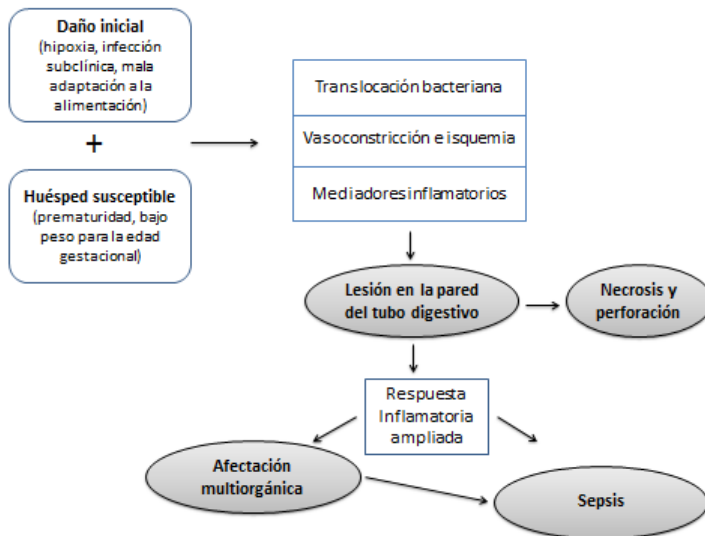
**Tabla 1.** Factores de riesgo para desarrollar ECN

<i>Factores intrínsecos</i>	<i>Factores extrínsecos</i>
Prematuridad Peso bajo para la edad gestacional	Alimentación: fórmula artificial
Infección	Consumo materno de cocaína
Isquemia, hipotensión	Fármacos: indometacina, corticoides
Malformaciones cardíacas complejas	Transfusión de concentrado de hematíes

Se han establecido múltiples teorías sobre los mecanismos por los cuales se desarrolla la enterocolitis en los prematuros. En todas ellas existe una vía común: una respuesta inflamatoria exagerada tras una agresión inicial que puede ser leve, como un pequeño episodio de hipoxia, la colonización del intestino por parte de la flora bacteriana normal o una mala adaptación al inicio de la alimentación. Estos eventos provocarían lesiones en el epitelio intestinal inmaduro, con la aparición de células y mediadores inflamatorios, vasoconstricción e incapacidad del sistema inmunitario del recién nacido para controlar la infección. Progresivamente aparecería isquemia en la pared del tubo digestivo y fenómenos de reperfusión que generarían radicales libres y otros productos del estrés oxidativo que favorecen la muerte celular. Dada la escasa capacidad de los prematuros para neutralizar estos procesos, mediante mecanismos de “feedback” se incrementaría la inflamación, con más daño para el intestino, necrosis y perforación del mismo.

Por otra parte, el avance de la infección y el gran incremento de la concentración de lipopolisacárido (LPS) procedente de bacterias gramnegativas, junto con los niveles elevados de citoquinas y otras moléculas que favorecen la cascada de la inflamación contribuiría a que la enterocolitis, que inicialmente pudiera considerarse un problema local, evolucionara hacia la afectación de otros órganos y sistemas <sup>2</sup>.

**Figura 1.** Esquema que muestra la fisiopatología de la ECN.



Como se ha dicho, el papel de los mediadores de la inflamación es fundamental como desencadenante de la ECN y porque contribuye a que la patología se convierta en sistémica. Se han estudiado muchos de estos factores, algunos de los cuales se relacionan entre sí mediante interacciones complejas, en modelos de ECN generados en animales de laboratorio pero no todos han demostrado tener una influencia en la ECN en humanos.

Algunas de estas moléculas y sus efectos se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 2.** Moléculas y otros factores con relacionados con la fisiopatología de la ECN<sup>20-27</sup>.

<i>Factor</i>	<i>Función</i>	<i>Papel en la ECN</i>
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	-Estimula la producción de diferentes mediadores inflamatorios	-Presenta concentraciones elevadas en el plasma de pacientes con ECN -Su administración en animales provoca ECN y shock.
<i>PAF</i>	-Estimula la agregación plaquetaria, la actividad de los leucocitos, la vasoconstricción y la permeabilidad del endotelio vascular. -Favorece la apoptosis de células epiteliales	-Existen niveles superiores en las heces de los neonatos con ECN. -La infusión de PAF i.v. en animales provoca isquemia y necrosis intestinal. -Causa daños en las células epiteliales del intestino.
<i>TLR</i>	-Receptores presentes en las células inflamatorias y en el epitelio intestinal (TLR-2 y TLR-4) -Tras su activación por la presencia de bacterias intestinales, estos receptores provocan la transcripción, síntesis y liberación de citoquinas inflamatorias.	-La expresión de estos receptores está regulada a la baja en los recién nacidos a término y es mayor en el período fetal. -La mutación de estos receptores en ratones hace que disminuya la incidencia de ECN, con una mayor capacidad de regeneración del epitelio intestinal y menos episodios de apoptosis celular.
<i>EGF</i>	-Molécula producida por los enterocitos que favorece la proliferación epitelial.	-Los humanos con ECN presentan concentraciones menores de lo habitual en el plasma y la saliva.

<p><i>NO</i></p>	<p>-Generada por las células del epitelio intestinal y el endotelio vascular. En concentraciones bajas mantiene la homeostasis intestinal; en concentraciones elevadas es un mediador inflamatorio que favorece la oxidación, la apoptosis de los enterocitos y disminuye la migración de los propios enterocitos.</p>	<p>-En la ECN la síntesis inducible de NO está regulada al alza y es la responsable del exceso de NO producido durante la inflamación intestinal.</p>
<p><i>IL-6, IL-8</i></p>	<p>-Interleucinas pro-inflamatorias</p>	<p>-Comparados con controles, los neonatos con ECN tienen niveles mayores de IL-6 y de IL-8. -Aquellos pacientes con estadios más avanzados de ECN presentan concentraciones superiores de IL-8. In vitro, los enterocitos fetales presentan una producción mayor de IL-6 y de IL-8 que los enterocitos maduros al ser estimulados con LPS.</p>
<p><i>IL-12, IL-18</i></p>	<p>-Interleucinas pro-inflamatorias</p>	<p>-IL-12 e IL-8 se encuentran en concentraciones elevadas en modelos de ECN creados en ratas. -En modelos animales se reduce la incidencia de ECN al generar ratas sin el gen que codifica la IL-18.</p>

<i>IL-10</i>	-Interleucina moduladora de la inflamación.	-En animales, la IL-10 es un factor protector frente a la ECN porque disminuye la apoptosis y regula los niveles de NO. -Los niveles de IL-10 son menores en prematuros, lo que incrementa la susceptibilidad a la ECN.
<i>LPS</i>	-Potente estimulante de la respuesta inmunitaria y de la producción de citoquinas pro-inflamatorias presente en la membrana de algunas bacterias gram-negativas.	-El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino está favorecido por la inmadurez en la motilidad intestinal, la inmadurez del sistema inmunitario y la inmadurez de la barrera epitelial del intestino. -En pacientes con estadios iniciales de ECN se ha observado un predominio de gram-negativos en la flora intestinal.
<i>TTF-1, TTF-2, TTF-3</i>	-Péptidos presentes en células del epitelio de estómago, duodeno, intestino delgado y colon. Cuando se produce una destrucción de epitelio del tracto gastrointestinal regulan la restitución celular (migración de células sanas de los márgenes de la lesión para cubrir la zona dañada).	-TTF-3 (localizada fundamentalmente en el intestino) no está presente apenas en la fase aguda de neonatos con ECN. -TTF-1 y TTF-2 (normalmente localizadas a nivel gástrico y duodenal) presentan concentraciones menores de las normales en neonatos con ECN.

*TNF- $\alpha$* : Tumoral Necrosis Factor  $\alpha$ ; *PAF*: Platelet Activating Factor; *TLR*: Toll Like Receptor; *EGF*: Epidermal Growth Factor; *NO*: Óxido Nítrico; *IL*: Interleucina; *LPS*: Lipopolisacárico; *TTF*: Trefoil Factor



## **Manifestaciones clínicas y diagnóstico.**

Generalmente la ECN aparece después del inicio de la alimentación enteral; no obstante hay numerosos casos descritos en los que la enfermedad comienza antes de que el recién nacido haya recibido aportes enterales de comida. La evolución de la ECN una vez instaurada es variable: en algunos pacientes la enfermedad transcurre de forma lenta e indolente, mientras que en otros hay un curso clínico fulminante.

La ECN puede presentar un espectro amplio de manifestaciones digestivas (causadas por la isquemia intestinal) o sistémicas (derivadas de la evolución de la patología y la sepsis). Entre ellas se encuentran las siguientes: intolerancia a la alimentación, hemorragia digestiva (microscópica o macroscópica), episodios de apnea o bradicardia, letargia, variaciones en la temperatura corporal y, en las fases más avanzadas, incremento de las necesidades ventilatorias o alteraciones hemodinámicas.

Estos síntomas, cuando ocurren de forma aislada, no son suficientes para realizar el diagnóstico de ECN ya que son comunes en neonatos enfermos por diferentes causas; sin embargo, cuando aparecen de forma conjunta en un neonato de bajo peso, la enterocolitis debe plantearse como una de las primeras opciones en el diagnóstico diferencial.

En el examen físico del abdomen es posible observar una distensión abdominal franca, contractura muscular o signos muy característicos de esta enfermedad como una tumoración fija provocada por un segmento intestinal dilatado o un eritema de la pared abdominal<sup>3</sup>.

**Imagen 1.** Paciente de 27 semanas de edad gestacional en el que se aprecia un eritema en la pared abdominal.



Para facilitar el diagnóstico Bell desarrolló en 1978 unos criterios para realizar una clasificación de la enfermedad en estadios. Estos criterios consideran los síntomas, los hallazgos de la exploración física y los signos radiológicos de la enfermedad <sup>28</sup>. Los estadios de Bell se han modificado ligeramente con el tiempo y en 1986 se incluyeron diferentes subestadios en la clasificación que ha permanecido sin cambios desde entonces <sup>29</sup>. En la actualidad la clasificación de Bell se utiliza como indicador de la severidad de la ECN pero su valor pronóstico es limitado: los pacientes con estadios avanzados establecidos (estadio III) generalmente requieren tratamiento quirúrgico; sin embargo, en los casos con las formas menos severas de enfermedad los criterios de Bell no son suficientes para conocer qué enfermos seguirán un curso clínico favorable y cuáles presentarán un empeoramiento progresivo <sup>3</sup>. Los estadios Ia y Ib se consideran como

sospecha de ECN, el estadio IIa enfermedad leve, el estadio IIb enfermedad moderada, el IIIa enfermedad grave (con intestino intacto) y el IIIb enfermedad grave (con intestino perforado).

**Tabla 3.** Clasificación con los estadios de Bell modificados <sup>29, 30</sup>.

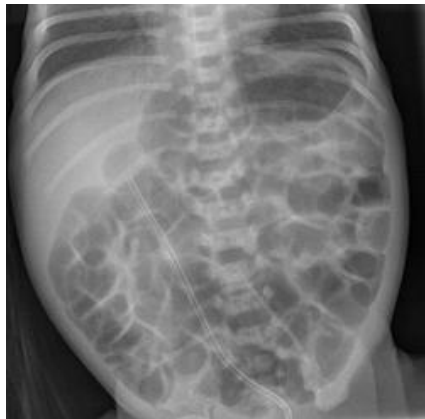
<i>Estadio</i>	<i>Signos sistémicos</i>	<i>Signos intestinales</i>	<i>Signos radiológicos</i>
<i>IA</i>	Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia.	Aumento de residuos gástricos, distensión abdominal leve. Vómitos, sangre oculta en heces.	Normal o dilatación intestinal, ileo leve.
<i>IB</i>	Como IA.	Sangre en heces.	Como IA.
<i>IIA</i>	Como IA.	Como IA y IB más disminución o ausencia de ruidos intestinales, abdomen a tensión.	Dilatación intestinal, ileo, neumatosis intestinalis.
<i>IIB</i>	Como IA más acidosis metabólica leve, trombopenia leve.	Como IIA más tensión abdominal definida o celulitis abdominal o masa en cuadrante derecho, ausencia de ruidos intestinales.	Como IIA más gas en la vena porta.
<i>IIIA</i>	Como IIB más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis metabólica y respiratoria, coagulación intravascular diseminada, neutropenia, anuria.	Como IIB más signos de peritonitis generalizada, tensión marcada, distensión y eritema de pared abdominal	Como IIB más ascitis definida.
<i>IIIB</i>	Como IIIA con deterioro rápido.	Como IIIA con aumento rápido de la distensión.	Como IIB más neumoperitoneo.

*Pruebas de imagen.*

La prueba fundamental en el diagnóstico de la ECN es la radiografía de abdomen. Los hallazgos asociados a la ECN son:

-Dilatación intestinal inespecífica (imagen 2). El primer hallazgo radiológico es la aparición de múltiples asas intestinales llenas de gas. En ocasiones este signo precede en varias horas a los primeros síntomas de la enfermedad.

**Imagen 2.** Paciente con ECN y dilatación intestinal inespecífica (posteriormente aparecerían hallazgos radiológicos específicos de ECN).



-Neumatosis intestinal (imagen 3). La demostración de neumatosis intestinal (gas intramural) junto a la existencia de unas manifestaciones clínicas compatibles lleva al diagnóstico certero de ECN (la presencia de neumatosis intestinal en el contexto clínico adecuado tiene una especificidad próxima al 100%). La neumatosis intestinal se ha descrito en otras patologías como diarreas graves y la

intolerancia a los hidratos de carbono. A pesar de ser un hallazgo tan específico, no aparece en todos los pacientes con ECN y su sensibilidad es baja (se ha estimado entre el 35 y el 56%)<sup>31</sup>.

**Imagen 3.** Paciente con ECN y neumatosis intestinal.



-Presencia de gas en la vena porta (imagen 4). Se produce cuando existe gas disperso a lo largo del sistema portal y aparece como ramificaciones radiolúcidas sobre la silueta hepática. Esta imagen radiográfica se registra en aproximadamente el 10-30% de los casos de ECN y está considerada como un criterio de mal pronóstico; en torno al 60% de pacientes con panenterocolitis tienen gas en el sistema portal. La especificidad de este hallazgo radiográfico es también cercana al 100%, pero su sensibilidad es menor, del 13-15%<sup>31</sup>.

**Imagen 4.** Paciente con ECN y gas portal. La flecha blanca muestra el gas radioluciente dibujando parcialmente el árbol portal.



-Neumoperitoneo (imagen 5). El gas libre en la cavidad peritoneal se debe a la perforación intestinal. Se aprecia en el 30% de las radiografías de neonatos con ECN. Para identificarlo adecuadamente la mejor proyección es la anteroposterior tomada en posición de decúbito lateral izquierdo o la proyección lateral tomada posición de decúbito supino. Una proyección anteroposterior en posición de decúbito supino puede mostrar el “signo del balón” debido a la impronta del ligamento falciforme en la imagen radiolúcida del gas libre en la cavidad abdominal.

**Imagen 5.** Neumoperitoneo en un paciente con ECN en una radiografía lateral de abdomen.



Es importante conocer los siguientes datos:

a) En neonatos con perforación intestinal probada tras la exploración quirúrgica sólo el 63% presentan una demostración radiográfica de neumoperitoneo <sup>15</sup>.

b) No todos los neonatos con neumoperitoneo presentan perforación intestinal: se ha descrito la existencia de aire libre en la cavidad peritoneal tras el tratamiento con ventilación mecánica de alta frecuencia; ésta produce barotrauma con ruptura alveolar y paso de aire al abdomen a través del mediastino <sup>32</sup>.

c) La especificidad del neumoperitoneo en un contexto clínico adecuado para el diagnóstico de ECN es del 84-92%, pero su sensibilidad es menor (52-67%) <sup>31</sup>.



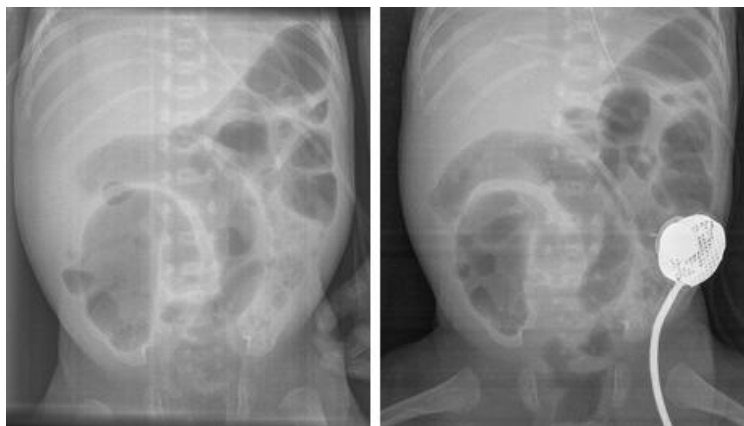
-Líquido libre intraperitoneal (imagen 6). Pueden aparecer diferentes imágenes radiográficas que hagan pensar en líquido libre abdominal; entre ellas un abdomen distendido con ausencia de gas, asas intestinales dilatadas en posición central en el abdomen opacificado, separación marcada de las asas intestinales. Alguno de estos hallazgos se produce en el 11% de las ECN y son debidos sobre todo a la perforación intestinal. Sin embargo solamente el 21% de pacientes con perforación intestinal comprobada quirúrgicamente tienen ascitis <sup>15</sup>. Por ello la especificidad está entre el 82 y 92%, pero la sensibilidad es más baja (32-41%) <sup>31</sup>. Otros autores sin embargo no hallan ningún tipo de correlación entre la existencia de ascitis y la perforación intestinal <sup>33</sup>.

**Imagen 6.** Paciente con ECN y líquido libre abdominal (“silencio abdominal”).



-Asa intestinal fija (imagen 7). Una o varias asas dilatadas que permanecen sin cambios durante 24 horas o más tiempo pueden indicar necrosis intestinal.

**Imagen 7.** Paciente con ECN y asa intestinal fija en la radiografía de abdomen. A la izquierda se observa una radiografía de abdomen obtenida un día después del diagnóstico de ECN y a la derecha una radiografía realizada 24 horas después.



Otros estudios de imagen propuestos para identificar los daños en el intestino de estos pacientes son la ecografía y la Resonancia Magnética (RM).

Se ha indicado que la capacidad para detectar gas intramural, gas portal y neumoperitoneo de las técnicas de ultrasonidos podría ser superior a la de los rayos X <sup>34</sup>. Mediante ecografía, además, es posible obtener información sobre la perfusión intestinal, el grosor de la pared intestinal o el volumen y las características del líquido libre intraperitoneal <sup>35</sup>. Sin embargo, a pesar de la utilidad de estos parámetros, no se ha demostrado hasta el momento que las técnicas de ultrasonidos sean mejores que las radiografías convencionales en el diagnóstico de la ECN; por ello, las ecografías se utilizan habitualmente como un complemento de las radiografías <sup>1</sup>.

La RM permite observar las zonas de la pared intestinal afectadas con necrosis. Además muestra niveles hidroaéreos, dilatación intestinal, edema de mesenterio, engrosamiento de las paredes del intestino y neumatosis <sup>36</sup>. Aunque la capacidad para detectar las zonas necróticas del intestino de una forma no invasiva es una característica muy interesante al considerar las pruebas diagnósticas de la ECN, la RM presenta una serie de inconvenientes como su precio, la dificultad de su obtención en aquellos pacientes inestables y la necesidad de inmovilización mediante sedación en los pacientes con una mejor situación clínica. Por otra parte, el diagnóstico y la toma de decisiones para el tratamiento teniendo en cuenta los hallazgos en la RM no varían respecto al manejo realizado según los datos clínicos y las imágenes de la radiografía simple <sup>2</sup>.

#### *Análisis de sangre.*

Los análisis de sangre son una prueba poco específica en la ECN; hay diferentes parámetros que pueden aparecer más elevados de lo normal o con valores inferiores a los niveles habituales. Así, es posible hallar leucocitosis o leucopenia, trombocitopenia, neutrofilia o neutropenia, hiperglucemia o hipoglucemia, acidosis metabólica o alteraciones en la concentración plasmática de electrolitos.

A pesar de que, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de la ECN, en los últimos 15 años se han estudiado múltiples mediadores inflamatorios (reactantes de fase aguda, citoquinas, antígenos de superficie) con el fin de

determinar su valor como marcadores clínicos de la ECN, ninguno ha demostrado ser, de forma aislada, un indicador definitivo de la presencia o la gravedad de la enfermedad:

- La concentración de ciertas moléculas derivadas de la reacción inflamatoria, como la IL-8, el amiloide sérico A se encuentra elevada en los pacientes con ECN, pero su sensibilidad y especificidad son bajas <sup>37</sup>.
- La proteína C reactiva, cuando sus niveles son superiores a 10 mg/L, es un marcador de ECN sensible (92%) pero poco específico (48%); debido a que es una prueba de fácil acceso suele utilizarse como un indicador precoz de la enfermedad en las primeras 48 horas desde la sospecha diagnóstica de ECN <sup>38</sup>.
- El Platelet Activating Factor (PAF) ha mostrado mejores resultados: teniendo en cuenta los diferentes estudios publicados se ha estimado que el rendimiento de esta molécula para diagnosticar ECN es del 92% de sensibilidad y del 84% de especificidad <sup>39</sup>.

Algunas investigaciones más recientes han utilizado moléculas relacionadas con el daño intestinal más que con la respuesta inflamatoria:

- La I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) es una proteína que forma parte del citoplasma de los enterocitos maduros. En trabajos realizados en animales y en adultos humanos se descubrió que sus niveles plasmáticos se incrementaban en patologías en las que se producía sufrimiento intestinal por isquemia <sup>40, 41</sup>. De forma análoga se observaron concentraciones mayores de I-FABP en el plasma de los

pacientes con ECN por lo que varios trabajos estudiaron el rendimiento diagnóstico de esta molécula. Los resultados para realizar el diagnóstico de ECN determinaron una sensibilidad del 79% y una especificidad del 85% en uno de los estudios y una sensibilidad del 93% con un especificidad del 90% en el otro <sup>42, 43</sup>.

- La calprotectina fecal, que es un marcador de infiltración de la mucosa intestinal por parte de neutrófilos obtuvo resultados similares, con una sensibilidad 81% y una especificidad del 79% en el primer estudio y una sensibilidad del 86% y una especificidad del 93% en el segundo <sup>40, 43</sup>.

*Diagnóstico diferencial. Perforación intestinal aislada.*

La perforación intestinal aislada neonatal o perforación intestinal espontánea consiste en una perforación focal del intestino sin fenómenos inflamatorios en la mucosa. Afecta a un espectro de pacientes parecido al de la ECN como son los prematuros o con bajo peso para la edad gestacional, pero la presentación clínica presenta algunos matices que pueden ayudar a diferenciarla de la enterocolitis <sup>44</sup>:

- Suele aparecer en pacientes menores que la ECN (tanto en edad gestacional como en peso).
- Tiene una mayor relación con la administración previa de indometacina o corticoides.

- Se ha asociado con el antecedente de una cateterización de la arteria umbilical.
- Su aparición suele ser más precoz que en la ECN, en muchas ocasiones en los primeros días de vida y sin que se haya iniciado la alimentación enteral.
- No sigue el curso clínico correspondiente a los estadios de Bell, por lo que no existe neumatosis previa y, generalmente, no existe una alteración metabólica tan intensa como en la ECN.

Es posible diferenciar clínicamente la ECN de una perforación intestinal aislada cuando aparecen los síntomas y signos específicos de la primera como la neumatosis o el gas portal en una radiografía de abdomen. No obstante, en la mayoría de los casos en que no aparecen estos dos signos radiográficos es difícil determinar el diagnóstico de forma fiable en función de los antecedentes y el transcurso clínico: generalmente el diagnóstico definitivo se obtiene al realizar una laparotomía exploradora o al examinar las muestras histológicas obtenidas <sup>44</sup>.  
<sup>45</sup>. En la imagen 8 se muestra la diferencia entre una ECN y una perforación aislada

Teniendo en cuenta estas particularidades, ciertos autores consideran que la perforación intestinal aislada forma parte del mismo espectro que la ECN de forma que ambas entidades representan los extremos de un mismo abanico fisiopatológico; en éste, la ECN presentaría una mayor respuesta inflamatoria que la perforación intestinal espontánea a las agresiones iniciales sobre el tubo

digestivo inmaduro. Otros, por el contrario, sostienen que se trata de dos entidades clínicas diferentes que únicamente se relacionan porque afectan al mismo tipo de población, presentan una mortalidad similar y existen puntos comunes en el tratamiento de ambas <sup>44-47</sup>.

**Imagen 8.** Hallazgos quirúrgicos de perforación intestinal y de ECN.

*Izquierda:* paciente de 27 semanas de edad gestacional con 2 perforaciones intestinales aisladas. No hay afectación del intestino adyacente con isquemia o necrosis.

*Derecha:* paciente de 28 semanas de edad gestacional con ECN. Se observa una afectación difusa del intestino con placas de isquemia y necrosis de la pared.



*Histología.*

El hallazgo más frecuente de la ECN es una necrosis coagulativa. Ésta se acompaña siempre de isquemia. La capa intestinal más afectada es la mucosa, que ve alterada completamente su estructura. Se encuentra neumatosis intestinal en aproximadamente la mitad de los casos y su presencia se considera patognomónica de ECN. Son comunes también los cambios característicos de la

reparación tisular con infiltrados mixtos (con áreas de inflamación aguda y crónica) y zonas de regeneración epitelial y tejido fibroso<sup>15,44</sup>.

En el caso de los pacientes con una perforación intestinal idiopática la mucosa intestinal presenta infiltrados inflamatorios y úlceras pero la afectación de su estructura es menor, así como el grado de isquemia y la ectasia vascular. En cambio la muscular propia es la capa intestinal más dañada, con la atenuación progresiva de su espesor hasta el lugar en que se encuentra la perforación<sup>44,48</sup>.

### **Tratamiento.**

A) Prevención de la aparición de ECN.

*Probióticos.* Los probióticos son microorganismos no patógenos que tras ser administrados pueden producir beneficios en el organismo<sup>49</sup>. Estos microorganismos tienen diferentes efectos que dificultan el desarrollo de ECN: reducen la capacidad de las bacterias patógenas para unirse a la mucosa intestinal, incrementan la producción local de inmunoglobulina A y modulan las reacciones del sistema inmunitario incrementando la síntesis de citoquinas antiinflamatorias e inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias. Clínicamente se ha comprobado que la administración de probióticos reduce significativamente el riesgo de desarrollar ECN y, además, disminuye la gravedad de la enfermedad cuando esta se produce<sup>49-53</sup>.

*Alimentación con leche materna.* La alimentación mediante leche artificial incrementa el riesgo de ECN 2,5 veces respecto a la alimentación mediante leche



materna <sup>54</sup>. Se han estudiado diferentes componentes de la leche materna y se han propuesto diferentes mecanismos de actuación de los mismos en la patogénesis de la ECN <sup>55</sup>:

*Nitrato de sodio*: es un precursor para la producción de NO (óxido nítrico) en el epitelio intestinal. Éste regula el flujo sanguíneo del intestino.

*L-arginina*: este aminoácido participa en la síntesis de NO y es deficitario en prematuros.

*L-glutamina*: actúa como sustrato metabólico de las células del epitelio intestinal.

*Oligosacáridos de la leche humana (HMOs, del inglés Human Milk Oligosaccharides)*: Modulan la actividad de células del sistema inmunitario. Se ha comprobado que reducen la actividad de los neutrófilos in vitro. Además, son un sustrato para el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* con efectos protectores sobre el intestino.

*Lactoferrina*: Atenúa la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos y favorece la generación de enterocitos.

*Factores de crecimiento*: el EGF (Epidermal Growth Factor) es fundamental para el desarrollo intestinal ya que inhibe la apoptosis de enterocitos y reduce la permeabilidad de la barrera intestinal. El HB-EGF (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor) promueve la proliferación y la migración de enterocitos.

### B) Tratamiento no quirúrgico.

El tratamiento inicial, una vez se ha confirmado la ECN, se fundamenta en mantener el tubo digestivo en reposo con la colocación de una sonda nasogástrica, alimentación parenteral y fluidoterapia, en la administración de antibióticos de amplio espectro y en otras medidas terapéuticas determinadas por el estado del paciente y la evolución de la enfermedad (soporte ventilatorio, fármacos inotropos, transfusiones o aportes nutricionales y de electrolitos). Junto a estas actuaciones terapéuticas es necesario recoger cultivos de sangre cuyos resultados puedan guiar nuevas decisiones sobre el tratamiento de la ECN.

Terapia con antibióticos intravenosos (i.v.). Tiene como objetivo destruir los microorganismos patógenos que juegan un papel en el inicio y avance de la ECN, fundamentalmente bacterias gramnegativas y anaerobias. Este tratamiento se mantiene, generalmente, entre 7 y 14 días y las pautas utilizadas en el momento actual se escogen en función de las siguientes recomendaciones <sup>56</sup>:

- Ampicilina (Vancomicina si hay infección por un *S. Aureus* meticilin-resistente o un *Enterococo* ampicilin-resistente) + Gentamicina + Metronidazol.
- Ampicilina (Vancomicina si hay infección por un *S. Aureus* meticilín resistente o un *Enterococo* ampicilin-resistente) + Cefotaxima + Metronidazol.
- Meropenem.

No se ha estudiado en profundidad la influencia de los distintos regímenes antibióticos i.v. y la progresión de la ECN a estadios avanzados. Varios trabajos,

realizados entre 1986 y 1993 evaluaron la recurrencia de la ECN en grupos con diferentes modalidades de antibiòticoterapia. Al analizar conjuntamente estos trabajos no se encuentran evidencias para recomendar una combinación de antibiòticos determinada. No obstante las pautas de tratamiento utilizadas en dichos estudios difieren bastante de las empleadas en la actualidad<sup>57, 58</sup>.

C) Tratamiento quirùrgico.

El tratamiento quirùrgico de la ECN ha consistido de forma clàstica en una laparotomía exploradora. Durante la misma debe determinarse de forma precisa la extensión y la naturaleza de la enfermedad en el tubo digestivo. Es posible encontrar zonas afectadas por isquemia sin perforación, segmentos con gangrena de la pared intestinal y perforaciones en la misma. Dependiendo de la longitud de intestino afectado es posible clasificar la ECN como focal, multifocal o difusa, y panintestinal<sup>59</sup>. Una vez identificadas las regiones patològicas debe escogerse una tènica quirùrgica adecuada a la situación de cada paciente<sup>59-63</sup>:

- La tènica clàstica, que se ha utilizado desde las primeras intervenciones quirùrgicas a pacientes con ECN, consiste en una derivación intestinal. Habitualmente se realiza una resección de aquellas partes del tubo digestivo afectadas con necrosis franca o perforación de la pared y se construye una ostomía de descarga proximal. El objetivo general de este tipo de terapia quirùrgica es restablecer el tránsito digestivo a través de intestino que no esté dañado cuyo extremo distal es una ostomía y dejar en reposo en el interior del abdomen los segmentos intestinales sin

necrosis, de modo que se limite la expansión del proceso inflamatorio

<sup>64-66</sup>.

- Harberg fue uno de los primeros autores en publicar sus resultados en enfermos con ECN en los cuales no se realizaba una derivación intestinal durante la intervención por ECN <sup>67</sup>. Se ha comprobado que, en pacientes estables, en el caso de que el área afectada no sea extensa y sea posible realizar una exéresis de la totalidad del segmento intestinal enfermo, la opción de realizar una anastomosis de los extremos sanos de intestino en un único tiempo quirúrgico es segura y con buenos resultados <sup>67-69</sup>.
- Cuando hay una afectación múltiple o masiva es posible realizar una ostomía sin reseca las partes del tubo digestivo afectadas por isquemia o necrosis; posteriormente puede realizarse una segunda intervención (“second look”) para evaluar la situación de nuevo y decidir qué secciones del intestino deben ser retiradas. Esta opción tiene la ventaja de que, después de la derivación intestinal es probable que se limite la longitud de intestino que se reseca, ya que en la segunda intervención quirúrgica es posible que haya desaparecido la inflamación/necrosis de algunas de las partes del intestino afectadas previamente <sup>70, 71</sup>.

Se han propuesto nuevas técnicas quirúrgicas para casos seleccionados de pacientes con gran afectación intestinal por la ECN (multifocal o panintestinal). Estas opciones tienen como objetivo evitar alguna de las complicaciones que pueden aparecer cuando se utiliza alguna de las técnicas

mencionadas previamente como son la realización de estomas demasiado proximales, un tiempo operatorio demasiado largo o la sutura de dos extremos intestinales cuyo aspecto no es completamente sano <sup>62</sup>. La realización de yeyunostomías en los primeros segmentos del intestino delgado provoca una pérdida enorme de líquidos y electrolitos de origen digestivo, que además son muy agresivos con la piel localizada alrededor de estas ostomías y hacen necesaria la nutrición parenteral durante períodos prolongados de tiempo. Las anastomosis sobre tejido con inflamación o necrosis y peritonitis asociada tienen un alto riesgo de dehiscencia.

Entre estas nuevas alternativas quirúrgicas para la ECN masiva se encuentran:

- “Patch, drain and wait” (del inglés “*poner un parche, drenar y esperar*”) que consiste en realizar una laparotomía, suturar las perforaciones que se encuentran en el tubo digestivo tras desbridar sus bordes, colocar varios drenajes en la cavidad peritoneal y posteriormente administrar tratamiento de soporte y dieta absoluta. La ventaja de esta técnica sería evitar una resección masiva de tejido intestinal en un primer acto quirúrgico y su objetivo prioritario sería lograr que mediante los drenajes y el cese de la salida de heces a la cavidad peritoneal (logrado mediante la sutura de las perforaciones intestinales) parte del intestino afectado se recupere y el segmento con daños irreversibles fuese de la menor longitud posible <sup>72, 73</sup>.

- “Clip and drop back”, cuya traducción sería “*colocar clips y abandonar*”. En ella, durante una laparotomía exploradora, se resecan las partes de intestino afectadas pero no se realizan anastomosis ni derivaciones: simplemente se cierran los extremos intestinales sanos mediante clips y estos segmentos intestinales sanos pero cerrados, que no tienen continuidad para que se produzca el tránsito intestinal, se devuelven a la cavidad peritoneal. Al cabo de unas 48 ó 72 horas, cuando se espera que el grado de inflamación sea mucho menor, debe realizarse una nueva intervención para restablecer el tránsito intestinal, sea realizando anastomosis entre los segmentos intestinales que habían quedado separados en la primera operación o mediante una derivación intestinal. El fin de esta opción quirúrgica sería extirpar las zonas necrosadas de intestino y conseguir la remisión de la enfermedad en un intervalo de tiempo de unos 2-3 días. En el caso de conseguir esto sería posible realizar una anastomosis segura sobre un tejido menos dañado y se evitaría la realización de una derivación intestinal proximal <sup>74, 75</sup>.

No es posible encontrar en la literatura estudios que valoren y comparen de forma rigurosa las diferentes técnicas de cirugía abierta en la ECN <sup>76</sup>. No obstante, como se ha indicado previamente la alternativa más comúnmente utilizada es la derivación intestinal proximal con resección de las partes del intestino con signos de isquemia o necrosis. En este momento se está

desarrollando un ensayo clínico comparando esta alternativa con la resección intestinal y anastomosis primaria <sup>77</sup>.

La colocación de un drenaje peritoneal en el tratamiento de la ECN fue descrita por Ein a finales de los 70 <sup>78</sup>. Consiste en la inserción de un drenaje (en la técnica original se utilizó uno de tipo Penrose) en la fosa ilíaca derecha o en el hipogastrio para permitir la evacuación de pus, aire y heces del abdomen. Con la evacuación del peritoneo de estos focos de infección e inflamación se favorece una estabilización fisiológica del paciente y el intestino afectado puede recuperarse.

Inicialmente se utilizó este tratamiento en pacientes con ECN avanzada o críticos, cuyo estado hacía suponer que no podrían sobrevivir a una laparotomía exploradora ya que ésta, unida a una anestesia general, conlleva riesgos como sangrado con necesidad de transfusión, alteraciones hemodinámicas por hipotensión, hipotermia y alteraciones hidroelectrolíticas. En caso de que la evolución resultara satisfactoria tras la aplicación del drenaje estos enfermos eran operados cuando sus condiciones fueran lo suficientemente buenas para someterse al tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, en una primera etapa, se consideraba que el drenaje peritoneal era una medida temporal o “terapia puente” previa a la cirugía en los pacientes clínicamente inestables. Con el paso de los años, cuando la experiencia con este tipo de tratamiento fue mayor, aparecieron trabajos que indicaban que muchos de los pacientes a los que se había tratado mediante drenaje sobrevivían sin la necesidad de una laparotomía para retirar los

segmentos de intestino afectados por la ECN (en torno al 60-70% en las diferentes series). De esta forma, el drenaje peritoneal pasó a ser en los 90 una alternativa a la laparotomía y no simplemente una medida de estabilización de los pacientes críticos <sup>79-82</sup>. Una parte de los enfermos con drenaje, sin embargo, no mejoraban y por ello eran sometidos a cirugía: surgió entonces el concepto de “laparotomía de rescate” para referirse al tratamiento quirúrgico utilizado en aquellos neonatos con ECN en los que el drenaje no era efectivo <sup>83</sup>. La tendencia mayoritaria indicaba que era beneficioso utilizar el drenaje peritoneal en pacientes con menor peso, con mayor inestabilidad clínica y realizar una laparotomía de rescate en caso de que ésta fuera necesaria; la laparotomía primaria se usaba principalmente en los casos con mayor peso y mejor estado general.

Con el aumento de la prevalencia de las perforaciones intestinales aisladas en grandes prematuros se postuló que el drenaje peritoneal era especialmente útil en aquellos pacientes con perforaciones espontáneas y menos efectivo en los casos de ECN <sup>84, 85</sup>. Consecuentemente, ciertos autores propusieron la utilización del drenaje en los casos de perforación aislada y la realización de una laparotomía o la colocación de un drenaje con laparotomía de rescate en los pacientes con sospecha clínica de enterocolitis <sup>86, 87</sup>.

Un metaanálisis publicado en 2001 no consiguió dilucidar si alguno de estos dos tratamientos era superior al otro en pacientes con ECN. Sin embargo los trabajos presentados hasta ese momento presentaban dos problemas fundamentales, como indicó Moss <sup>88</sup>:



- Por una parte se trataba en todos los casos de estudios retrospectivos y con un tamaño muestral pequeño.
- Por otra parte existía un sesgo en el momento de decidir qué tipo de tratamiento se aplicaba a cada paciente. En función de los resultados publicados previamente, a los enfermos en peores condiciones se les colocaba un drenaje mientras que a los pacientes con mejor estado clínico se les sometía a una laparotomía: por ello, los grupos comparados no eran homogéneos.

Una nueva investigación publicada en 2006 evitaba la primera de las limitaciones: Blakely dirigió un proyecto que analizaba de forma prospectiva a 156 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por sospecha clínica de ECN o perforación intestinal aislada mediante drenaje o laparotomía de forma no aleatoria. En este trabajo, a pesar de que se mantenía la tendencia de tratar a los pacientes más graves mediante drenaje no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los dos grupos de pacientes<sup>89</sup>.

Posteriormente Moss publicó el primer ensayo clínico comparando las dos opciones de tratamiento quirúrgico en la ECN<sup>90</sup>. Participaron 117 pacientes divididos al azar en dos grupos: los pacientes a los que se colocó un drenaje abdominal y los enfermos sometidos a laparotomía con resección del intestino afectado e ileostomía. Según el protocolo de la investigación, los pacientes del grupo del drenaje podían recibir una laparotomía de rescate en caso de una evolución desfavorable según el criterio del cirujano responsable. Los resultados

no reflejaron diferencias entre el drenaje y la cirugía abierta en la mortalidad o en la necesidad de recibir nutrición parenteral total durante un período prolongado. En 2008 Rees presentó el segundo ensayo clínico sobre este asunto <sup>91</sup>. Al igual que en el previo se dividió a los 69 neonatos que cumplieron los requisitos para ser incluidos en dos grupos. La diferencia fundamental con la investigación de Moss fue que en este caso se recomendaba de forma explícita la realización de una laparotomía de rescate a aquellos pacientes del grupo con drenaje peritoneal que no presentaban una mejoría a las 12 horas del tratamiento (este hecho provocó que en este ensayo clínico se realizaran 5 veces más laparotomías de rescate que el anterior). A pesar de que, al igual que en los resultados de Moss, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con drenaje peritoneal y los pacientes tratados de forma primaria con un laparotomía, los autores no apoyaron en sus conclusiones el drenaje peritoneal como tratamiento definitivo de la ECN.

Una reciente revisión de ambos ensayos clínicos elaborada por Rao para la Biblioteca Cochrane no encontró diferencias significativas entre los recién nacidos con ECN tratados mediante drenaje peritoneal o laparotomía al considerar la mortalidad a los 28 días, la mortalidad a los 90 días y la alimentación mediante nutrición parenteral total <sup>92</sup>.

*Indicaciones de tratamiento quirúrgico de la ECN.*

Una parte fundamental del manejo de los neonatos con ECN es la observación continuada del abdomen y los signos radiológicos y analíticos ya que el deterioro del estado del paciente puede indicar la necesidad de un cambio terapéutico. Tras iniciar una pauta terapéutica conservadora es posible que se requiera un tratamiento quirúrgico.

La cirugía debería realizarse, en una situación ideal, inmediatamente después del inicio de la gangrena intestinal pero antes de que se produjese la perforación. Esto supone un problema en el seguimiento de estos pacientes ya que, en muchas ocasiones, la perforación aparece de forma súbita o está presente sin que existan signos claros que la demuestren.

En 1975 O'Neill propuso como criterio absoluto para el tratamiento quirúrgico la existencia de neumoperitoneo y como criterio relativo el empeoramiento del niño a pesar del tratamiento médico <sup>64</sup>.

En los años posteriores se profundizó en el conocimiento de la enfermedad y con ello aparecieron nuevos parámetros que, en mayor o menor medida, fueron considerados nuevas indicaciones de tratamiento quirúrgico. De este modo, en 1986 se postuló que la presencia de gas portal, un signo de gravedad conocido, debía ser una indicación mayor de cirugía, aunque no se considera una indicación absoluta de cirugía en la actualidad <sup>93, 94</sup>.

En este momento los criterios generalmente aceptados para el tratamiento quirúrgico de la ECN son la existencia de neumoperitoneo, asa fija intestinal o deterioro clínico a pesar de un tratamiento médico adecuado.

En casos dudosos, la realización de una paracentesis permite conocer si hay signos indirectos de perforación intestinal. Aunque no hay indicaciones claras, la paracentesis puede considerarse una prueba diagnóstica para decidir si es necesario el tratamiento quirúrgico en la ECN. Es posible realizarla con el paciente en decúbito supino, utilizando anestesia local antes de realizar una aspiración del líquido peritoneal mediante una aguja: la paracentesis se considera positiva cuando se obtienen al menos 0,5 mL de líquido con heces o líquido turbio con bacterias (objetivado tras la observación microscópica con tinción de gram). En estos casos, la realización de una laparotomía también está indicada claramente <sup>95</sup>.

Kosloske realizó un estudio donde valoraba los distintos hallazgos clínicos y radiológicos como indicadores de cirugía <sup>33</sup>. Sus resultados más importantes se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Relación de los signos de la ECN y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

<i>Variable</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>Prevalencia</i>
<i>Neumoperitoneo</i>	48	100	100	52	31
<i>Gas portal</i>	24	100	100	43	16
<i>Asa fija</i>	12,5	100	100	46	7
<i>Tumoración abdominal persistente</i>	12,5	100	100	46	7
<i>Eritema abdominal</i>	8	100	100	45	5
<i>Paracentesis +</i>	87	100	97	60	72
<i>Neumatosis severa</i>	31	94	91	43	20
<i>Deterioro clínico</i>	39	89	78	59	25
<i>&lt;100000 plaquetas</i>	38	83	73	54	28
<i>Defensa abdominal</i>	29	72	58	43	29

De acuerdo con este trabajo los mejores indicadores de cirugía son aquellos con un valor predictivo positivo elevado, mayor especificidad y una prevalencia superior al 10%: neumoperitoneo, gas portal y paracentesis positiva. Otros buenos indicadores son aquellos con valor predictivo positivo del 100%, especificidad del 100% pero prevalencia inferior al 10% (asa fija, eritema en la pared abdominal y tumoración abdominal palpable persistente). La neumatosis

extensa se considera un indicador medio y los otros se clasifican como indicadores pobres.

Observamos que las indicaciones de tratamiento quirúrgico en la ECN siguen unos criterios con una gran especificidad e incluso con un gran componente subjetivo (mala evolución del paciente). Esto plantea las siguientes preguntas: en el caso de que ninguno de estos signos esté presente, ¿sería necesario operar?; ¿en qué momento se procedería a la intervención quirúrgica?

Para responder a la primera pregunta hay que tener en cuenta que, como se ha indicado previamente, muchos de los pacientes intervenidos de ECN en los que se demostró necrosis intestinal no presentaban los signos radiológicos o clínicos considerados para realizar una intervención quirúrgica.

La respuesta a la segunda pregunta es más compleja ya que implicaría conocer el momento en el que la pared intestinal comienza a desarrollar gangrena. Cuando aparecen signos objetivos como el neumoperitoneo o la paracentesis positiva ya se ha producido la perforación del intestino. Hasta el momento, ningún parámetro ha demostrado de forma aislada ser un método fiable para determinar en qué momento se debe realizar la intervención quirúrgica. Por ello, se han descrito algunos índices que utilizan un conjunto de parámetros fisiológicos para guiar el tratamiento de los enfermos con ECN.

## **Índices clínicos para guiar el tratamiento quirúrgico de la ECN.**

La asociación de varios factores para crear un índice (“score” en inglés) se denomina estudio de factores pronósticos. Consiste en predecir un resultado (generalmente la evolución de una enfermedad, la aparición de complicaciones o la mortalidad) según la combinación de los valores de aquellos factores que componen el índice. Estos índices pueden utilizarse con fines como conocer el pronóstico de una enfermedad o guiar el manejo de los pacientes seleccionando los tratamientos más adecuados a cada caso <sup>96</sup>. Algunos de los índices más utilizados con fines predictivos en diferentes campos de la medicina en la actualidad son el APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II), empleado en las unidades de cuidados intensivos de adultos para establecer la gravedad y el riesgo de mortalidad de los pacientes en las primeras 24 horas de su ingreso, o el ISS (Injury Severity Score) que se calcula en pacientes con un politraumatismo para conocer la severidad de las lesiones y predecir la mortalidad <sup>97, 98</sup>. En el ámbito de la cirugía, uno de los primeros índices descritos fue el POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity) que valoraba la mortalidad y morbilidad esperada tras diferentes procedimientos de cirugía general y vascular <sup>99</sup>.

Los índices utilizados para guiar el tratamiento de la ECN fueron creados con la intención de ser un método objetivo (formado por variables fisiológicas cuantificables numéricamente) para complementar a los síntomas y signos que,

como hemos visto, presentaban una baja sensibilidad o un componente de subjetividad.

Los parámetros que formaron estos índices clínicos fueron en su mayoría variables con información sobre alteraciones en la oxigenación tisular o la ventilación pulmonar, la situación hemodinámica o marcadores de inflamación. Esta información refleja la situación general de un paciente aunque no es específica de la ECN ni de otras enfermedades del sistema digestivo. No obstante, su relación con la ECN puede entenderse al tener en cuenta las tres formas de evolución hacia la perforación intestinal en neonatos<sup>100</sup>:

1. De forma súbita, con la detección de aire libre en la cavidad abdominal sin una alteración importante previa del estado general. Esta forma de evolución no es frecuente en la ECN, pero sí en los casos con perforación intestinal aislada.
2. ECN con una repercusión sistémica y deterioro metabólico grave anterior a la evidencia de neumoperitoneo. Esto ocurre en los casos típicos de ECN con intervención quirúrgica posterior a la aparición del neumoperitoneo.
3. ECN con manifestaciones abdominales, con empeoramiento progresivo y sin signos radiológicos de neumoperitoneo. La intervención quirúrgica es debida a la mala situación clínica del enfermo.

En los últimos dos supuestos es fundamental tener en cuenta la evolución clínica para tomar decisiones sobre el manejo del paciente y determinar en qué momento se requiere la cirugía. En ambos casos aparecen progresivamente signos y



síntomas de deterioro metabólico e incluso sepsis antes de la indicación de tratamiento quirúrgico.

De este modo, considerando que la ECN suele provocar repercusiones sistémicas en los enfermos, los índices clínicos de ECN utilizaron variables que valoraban el deterioro de los pacientes a nivel de varios órganos y la elevación de los parámetros inflamatorios <sup>101-103</sup>.

En 2008 Moss desarrolló un estudio multicéntrico en el que se evaluaba de forma prospectiva un modelo obtenido mediante regresión logística para predecir qué pacientes con ECN “progresaban”, es decir, cuáles precisaban una intervención quirúrgica o morían debido a una mala respuesta al tratamiento <sup>104</sup>. En este modelo se incluían 12 variables (bacteriemia por grampositivos, bacteriemia por gramnegativos, eritema de la pared abdominal, gas portal, neumatosis intestinal, necesidad de reanimación tras el parto, ausencia de alimentación enteral antes del diagnóstico, acidosis metabólica en el momento del diagnóstico, desviación izquierda, sexo masculino, peso al nacer, madre adolescente), pero no resultó adecuado para pronosticar qué enfermos con ECN alcanzarían una mayor gravedad y necesitarían cirugía como tratamiento.

Tepas publicó en 2006 un artículo en el que se estudiaba el tipo de tratamiento quirúrgico utilizado en 56 pacientes con peso inferior a 1000 gramos <sup>100</sup>. En este estudio se definió el “Metabolic Derangement Acuity Score” (MDAS) o Índice de Trastorno Metabólico que incluía las siguientes variables: acidosis metabólica, neutropenia, desviación izquierda, hiponatremia, bacteriemia,

trombocitopenia e hipotensión arterial. Tepas utilizó el MDAS para comparar el deterioro clínico de los pacientes con perforación intestinal y ECN avanzada tratados mediante drenaje peritoneal o laparotomía exploradora. Observó unas puntuaciones significativamente menores del MDAS en los supervivientes. Por ello postuló que el MDAS era un índice pronóstico de mortalidad adecuado en pacientes con ECN.

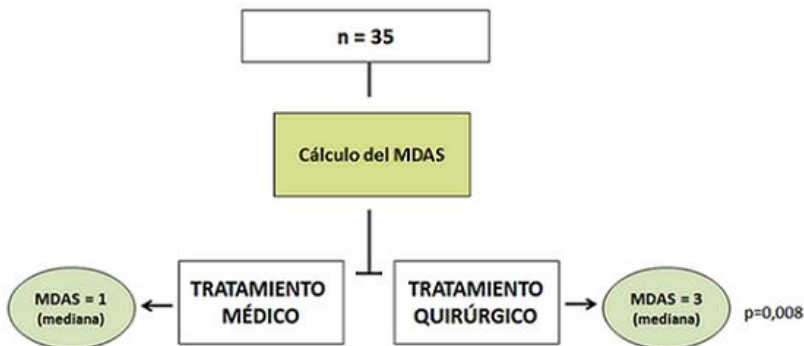
En 2010, Tepas utilizó de nuevo este índice modificando levemente los valores de algunos parámetros. Esta puntuación del MDAS aparece en la tabla 5:

**Tabla 5.** Variables del MDAS y sus puntuaciones correspondientes.

<i>Variable</i>	<i>Valores</i>	<i>Puntuación</i>
<i>Acidosis</i>	pH < 7,25	1
<i>Neutropenia</i>	Nº de neutrófilos absolutos < 2000/microlitro	1
<i>Desviación izquierda</i>	Neutrófilos inmaduros/neutrófilos $\geq 0,2$	1
<i>Hiponatremia</i>	$\leq 130$ mmol/litro	1
<i>Bacteremia</i>	Cultivo de sangre positivo	1
<i>Trombocitopenia</i>	Nº de plaquetas < 50000/microlitro	1
<i>Hipotensión</i>	Tensión arterial media < tensión arterial media ajustada por edad gestacional	1

En una serie retrospectiva de 35 pacientes con ECN sin neumoperitoneo en la radiografía de abdomen Tepas analizó si se podía establecer el momento de la intervención quirúrgica en función del número de parámetros del índice que estuvieran alterados <sup>105</sup>. Existieron diferencias estadísticamente significativas en el MDAS de los pacientes intervenidos quirúrgicamente y los no operados. Los resultados de esta investigación sugerían que los neonatos con enterocolitis que presentaran 3 ó más componentes de deterioro metabólico debían ser tratados mediante cirugía. El esquema de este trabajo se muestra en la figura 2:

**Figura 2.** Representación esquemática del trabajo de Tepas.



En 2008, Bonnard realizó un trabajo en el que el índice SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension-II) se utilizó en enfermos con ECN <sup>106</sup>. El SNAPPE-II es un índice para estudiar la mortalidad de los pacientes que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Las variables que forman el SNAPPE-II se pueden ver en la tabla 6.

**Tabla 6.** Variables del SNAPPE-II y sus puntuaciones correspondientes.

<i>Variable</i>	<i>Valores</i>	<i>Puntuación</i>
<i>Puntuación de Apgar en el minuto 5</i>	> 7	0
	< 7	18
<i>Peso al nacer</i>	> 999 g	0
	750-999 g	10
	< 750 g	17
<i>Pequeño para edad gestacional (talla &lt; Percentil 3)</i>	No	0
	Si	12
<i>Tensión arterial media</i>	> 29 mm Hg	0
	20-29 mm Hg	9
	< 20 mm Hg	19
<i>Temperatura</i>	> 96°F	0
	95-96°F	8
	< 95 °F	15
<i>Ratio PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	> 2,49	0
	1-2,49	5
	0,3-0,99	16
	< 0,3	28
<i>pH sérico</i>	> 7,19	0
	7,10-7,19	7
	< 7,10	16
<i>Diuresis</i>	> 0,9 mL/kg/h	0
	0,1-0,9 mL/kg/h	5
	< 0,1 mL/kg/h	18
<i>Convulsiones múltiples</i>	No	0
	Si	19

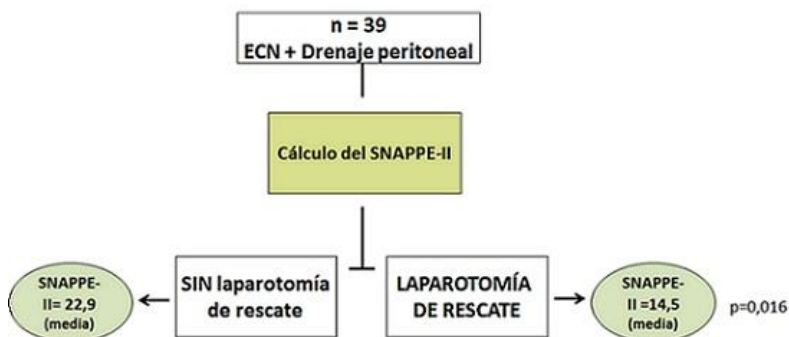
*F: Fahrenheit*

Bonnard calculó las puntuaciones del SNAPPE-II en pacientes con ECN a los que ya se había colocado un drenaje peritoneal. Estos enfermos posteriormente eran sometidos a una laparotomía de rescate en caso de que se encontrasen en una situación clínica estable o se prolongaba el tratamiento mediante el drenaje cuando su situación clínica era inestable. Este trabajo se representa en la figura 3.

En él se observaron dos resultados principales:

- Las puntuaciones de los pacientes que recibían una laparotomía de rescate eran significativamente menores que las puntuaciones de los pacientes que únicamente se trataban mediante drenaje peritoneal. Se propuso que el SNAPPE-II podría resultar una buena herramienta para guiar el tratamiento de los pacientes con ECN tras la colocación de un drenaje peritoneal.
- Las puntuaciones del SNAPPE-II eran significativamente diferentes en los pacientes que se morían y en los que sobrevivían. Se propuso que el SNAPPE-II podría resultar un buen predictor de mortalidad en los pacientes con ECN.

**Figura 3.** Representación esquemática del trabajo de Bonnard.



En el caso de que las conclusiones de Tepas y Bonnard se confirmaran, el MDAS y el SNAPPE-II podrían usarse para orientar el tratamiento quirúrgico de enfermos con ECN. Los índices MDAS y SNAPPE-II están constituídos por parámetros objetivos. Los parámetros de ambos índices, además, aportan información sobre las consecuencias de la ECN en diferentes aparatos del organismo por lo que podrían ser herramientas válidas para el manejo de los pacientes con esta enfermedad. No obstante los trabajos de Tepas y Bonnard muestran varias limitaciones:

- Son estudios retrospectivos que se crearon con muestras pequeñas de pacientes; esta última característica es común en las investigaciones con una prevalencia baja.
- La propuesta de ambos modelos como predictores de la necesidad de tratamiento quirúrgico en la ECN tiene su origen en la diferencia en el valor de los índices encontrada entre los grupos de pacientes que se

operan y los que se recuperan sin intervención quirúrgica. Esta diferencia entre grupos no es suficiente para afirmar que una prueba puede predecir adecuadamente un resultado, por lo que es necesario aplicar otros estudios estadísticos para estimar su rendimiento diagnóstico.

- Ninguno de los índices ha demostrado su valor como prueba diagnóstica para decidir sobre el tratamiento quirúrgico de la ECN en una muestra externa de pacientes. Es conveniente comprobar que una prueba mantiene sus parámetros de exactitud en diferentes contextos para dar validez a la misma. Consecuentemente no es recomendable generalizar la utilización de una prueba antes de validarla.

El MDAS está formado por diferentes variables; una de ellas, la *desviación izquierda*, no se registra de forma generalizada en los pacientes de todos los hospitales. Este parámetro está definido a partir del cociente entre los neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos. Con los contadores electrónicos de células sanguíneas utilizados habitualmente los leucocitos son identificados como linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células grandes indiferenciadas; por tanto no se identifican los neutrófilos inmaduros<sup>107</sup>. Entonces, de forma rutinaria y automática no se obtiene el número o porcentaje de neutrófilos inmaduros en el hemograma; esto se realiza mediante una revisión en el microscopio de la extensión de sangre y el conteo diferencial “manual”. A causa

de esto, en muchos centros, los pacientes en los que se obtiene el número de neutrófilos inmaduros y el parámetro desviación izquierda son seleccionados. Los índices clínicos deben estar compuestos por variables que puedan ser registradas en la práctica clínica habitual, con una determinación sencilla y para hacer posible su utilización en diferentes hospitales. Puesto que el MDAS contaba con un parámetro que podría resultar difícil de verificar en todos los pacientes se decidió retirar éste del índice y cambiarlo por otro cuya utilización fuera más común. Para desarrollar esta investigación se creó el índice MDASm (MDAS modificado): el MDASm se formó utilizando las variables del MDAS de Tepas excepto la variable *desviación izquierda*, que fue sustituida por la variable *neutrofilia*. La variable neutrofilia es fácil de determinar y aparece reflejada en los hemogramas ordinarios por lo que su uso sí está generalizado en todos los centros hospitalarios para todos los pacientes. Los parámetros del MDASm se muestran en la tabla 7.



**Tabla 7.** Variables del MDASm y sus puntuaciones correspondientes.

<i>Variable</i>	<i>Valores</i>	<i>Puntuación</i>
<i>Acidosis</i>	pH < 7.25	1
<i>Neutropenia</i>	Nº de neutrófilos absolutos < 2000/microlitro	1
<i>Neutrofilia</i>	Nº de neutrófilos absolutos > 15000/microlitro (hasta el tercer día de vida). Nº de neutrófilos absolutos > 6000/microlitro (después del tercer día de vida).	1
<i>Hiponatremia</i>	≤ 130 mmol/litro	1
<i>Bacteremia</i>	Cultivo de sangre positive	1
<i>Trombocitopenia</i>	Nº de plaquetas < 50000/microlitro	1
<i>Hipotensión</i>	Tensión arterial media < tensión arterial media ajustada por edad gestacional	1

Este proyecto de investigación se realizó con la intención de estudiar la función del MDASm y el SNAPPE-II como índices pronósticos de tratamiento quirúrgico en la ECN. Para ello fue necesario estudiar su rendimiento diagnóstico, ya que éste no se había estimado en los trabajos previos. Se pretendía darles validez externa y establecer su utilidad para decidir qué pacientes con ECN deberían recibir tratamiento quirúrgico.

En artículos anteriores, diferentes autores realizaron intentos para utilizar el MDAS y el SNAPPE-II como herramienta diagnóstica en diferentes patologías y morbilidades neonatales. Los resultados no fueron satisfactorios, con rendimientos diagnósticos pobres por lo que no se consiguió su validación final <sup>108-112</sup>.

Teniendo esto en cuenta se contempló la posibilidad de que el MDASm o el SNAPPE-II no ofrecieran tampoco buenos resultados como índices pronósticos de tratamiento quirúrgico en la ECN. Por ello, se planteó también la realización de un análisis conjunto de los parámetros de ambos índices, bajo la hipótesis de que éste incrementaría la capacidad del MDASm y el SNAPPE-II para identificar a los pacientes con ECN susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico.

## **II. HIPÓTESIS**



La toma de decisiones en el manejo de pacientes con ECN puede estar guiada por índices clínicos.

EL MDASm y el SNAPPE-II pueden indicar qué pacientes con ECN deben recibir tratamiento quirúrgico.

Una combinación de los parámetros del MDASm y el SNAPPE-II podría tener un mejor rendimiento diagnóstico que dichos índices por separado para determinar qué pacientes con ECN necesitan tratamiento quirúrgico.



### **III. OBJETIVOS**





**Objetivo principal.**

Obtener un índice en función de parámetros clínicos válido para predecir los pacientes con ECN que necesitarían tratamiento quirúrgico.

**Objetivos secundarios.**

Determinar el rendimiento diagnóstico como predictores de tratamiento quirúrgico del SNAPPE-II y el MDASm en pacientes con ECN.

Determinar el rendimiento diagnóstico de un índice obtenido a partir de la combinación del SNAPPE-II y el MDASm para predecir la necesidad de tratamiento quirúrgico en pacientes con ECN.



## **IV. METODOLOGÍA**



### **Tipo de estudio.**

Para desarrollar esta investigación se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de ECN durante el período comprendido entre el 1-1-2008 y el 15-1-2009 en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o de Neonatología del Hospital Universitario La Fe de Valencia y del Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo, Vizcaya).

El carácter retrospectivo del trabajo está justificado por la baja prevalencia de la ECN.

Los estudios de cohortes son adecuados para el estudio de la precisión de una prueba diagnóstica; en ellos existe un período de seguimiento para confirmar el resultado negativo de la prueba diagnóstica. En este trabajo este período fue de 90 días.

### **Fuentes de información.**

El proyecto fue revisado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Fe.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes tras obtener el permiso de los respectivos Departamentos de Documentación de sendos centros. Se recogieron las anotaciones clínicas y los datos registrados en los informes de enfermería de cada paciente.

### **Sujetos del estudio y criterios de inclusión.**

Se estudiaron aquellos pacientes con diagnóstico de ECN durante el período neonatal. El diagnóstico de ECN se realizó por parte de los facultativos correspondientes siguiendo los siguientes criterios:

- Recién nacidos con manifestaciones clínicas de enterocolitis y un estadio de Bell modificado de II o III en algún momento del transcurso de la enfermedad. No formaron parte del estudio los pacientes que simplemente presentaron una sospecha clínica de ECN (estadio I de Bell) sin que existiera una progresión clínica hasta el estadio II o III.
- Pacientes con perforación intestinal sin evidencia radiológica previa de ECN en los cuales se observaron hallazgos quirúrgicos compatibles con ECN y/o una histología compatible con ECN.

Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales existía una sospecha clínica de perforación intestinal aislada antes del tratamiento quirúrgico: peso inferior a 1000 g, con un tratamiento previo mediante ibuprofeno o corticoides en el período postnatal, con aparición brusca de neumoperitoneo sin alteraciones clínicas previas.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con perforaciones intestinales secundarias a otras patologías como la enfermedad de Hirschsprung.

Se incluyeron en la investigación únicamente aquellos pacientes tratados mediante laparotomía exploradora.

En este trabajo se incluyeron pacientes de cualquier peso y edad gestacional.

Con el objetivo de buscar la mayor homogeneidad posible en los criterios diagnósticos se tuvieron en cuenta únicamente los pacientes diagnosticados en el Hospital La Fe y el Hospital de Cruces, es decir no se consideraron los pacientes diagnosticados en otros centros y remitidos al Hospital La Fe y al Hospital de Cruces posteriormente.

### **Procedimientos y pautas clínicas o quirúrgicas en los pacientes.**

El diagnóstico clínico de sospecha de ECN se realizó por parte de un miembro del staff de las Unidades de Neonatología o UCIN en función de síntomas digestivos como distensión abdominal, restos gástricos biliosos a través de una sonda nasogástrica, vómitos, sangre oculta en heces o rectorragia acompañados de una dilatación intestinal en la radiografía simple de abdomen. Para la confirmación clínica del diagnóstico se consideraron los siguientes criterios radiográficos: neumatosis intestinal, gas portal, neumoperitoneo o líquido libre intraabdominal.

Una vez realizado el diagnóstico de ECN:

- 1) Se inició el tratamiento mediante reposo digestivo, fluidoterapia o alimentación parenteral y antibióticos intravenosos elegidos, de forma empírica, por el facultativo responsable del paciente de acuerdo con las pautas de cada Unidad en ese momento.

- 2) Se instauraron las medidas terapéuticas de soporte, relacionadas con comorbilidades o como consecuencia de la ECN (ventilación, fármacos, transfusiones).
- 3) Se recogieron muestras de sangre para la realización de un hemocultivo. Una vez conocido el resultado del mismo, en ocasiones se modificó la terapia antibiótica.
- 4) Para seguir la evolución clínica de cada paciente se utilizaron criterios clínicos, radiografías de abdomen seriadas (aproximadamente cada 12 horas, hasta que se observó una mejoría) y análisis de sangre (cada 8 horas, generalmente, hasta que se produjo una recuperación).
- 5) En los pacientes con una evolución satisfactoria se suspendió el tratamiento antibiótico y se introdujo la alimentación por vía oral en un período de entre 10 y 14 días tras el inicio de los síntomas.
- 6) En los casos en que la evolución clínica no resultó satisfactoria se consultó con un facultativo especialista del Servicio de Cirugía Pediátrica. El tratamiento quirúrgico se decidió siguiendo el criterio del cirujano responsable en cada caso. El tipo de tratamiento quirúrgico consistió en una laparotomía exploradora: una vez realizada la misma, la técnica quirúrgica elegida dependió igualmente del criterio del equipo quirúrgico encargado de la intervención.
- 7) Las piezas quirúrgicas obtenidas en caso de resección intestinal durante una laparotomía exploradora fueron remitidas para su estudio



histológico por parte de un miembro del staff del Servicio de Anatomía Patológica.

- 8) En ciertos casos fueron necesarias nuevas intervenciones quirúrgicas por una mala evolución o debido a complicaciones propias de la ECN como la dehiscencia de sutura quirúrgica, estenosis intestinales o fístulas. La decisión de realizar estos tratamientos fue tomada por el cirujano responsable de cada paciente.
- 9) El fallecimiento de los pacientes fue determinado según criterios clínicos por el facultativo responsable de la Unidad de Neonatología o UCIN.
- 10) En los casos de exitus, se consultó a los progenitores sobre la posibilidad de realizar la correspondiente necropsia. Cuando éstos dieron su consentimiento se practicó una autopsia a los pacientes por parte de un especialista del Servicio de Anatomía Patológica.

### **Variables estudiadas.**

#### *Variables resultado principales.*

- Tratamiento quirúrgico. Variable categórica (*si o no*).

Se consideró como variable principal del estudio la realización de una laparotomía exploradora en pacientes con ECN durante la fase aguda de la enfermedad.

Las intervenciones realizadas para revisar la cavidad abdominal tras una laparotomía previa (“second look”) no fueron estimadas como resultado principal.

Aquellas laparotomías realizadas de forma primaria para tratar secuelas o complicaciones de la ECN (estenosis intestinales, abscesos abdominales) tampoco fueron consideradas como resultado principal.

- Exitus. Variable categórica (*si o no*).

Se definieron como exitus aquellos casos que fallecieron en un plazo de 90 días desde el diagnóstico de la ECN, siguiendo las bases del ensayo clínico de Moss. El resto de pacientes fueron considerados supervivientes.

Los pacientes cuya muerte se produjo dentro del intervalo de tiempo de 90 días tras el diagnóstico pero a causa de un proceso no relacionado con la ECN de forma objetiva (en función de criterios clínicos y del informe de la necropsia) fueron clasificados como supervivientes.

#### *Diagnóstico y seguimiento de la ECN.*

- Fecha del diagnóstico de ECN ( $T_0$ ).

Se tomó como fecha del diagnóstico de ECN el momento en que se iniciaron los síntomas pertenecientes al cuadro de ECN, aunque en este momento las manifestaciones no correspondiesen a un estadio de Bell II o III.

- Fecha de control de la progresión de la enfermedad ( $T_1$ ).

Es una fecha diferente en los enfermos en los que la evolución de la ECN no necesitó plantear una terapia quirúrgica y en los pacientes que presentaron un empeoramiento importante de tal forma que necesitaron una evaluación por un cirujano pediátrico para decidir sobre la necesidad del tratamiento quirúrgico.

En el grupo de pacientes en los que la ECN progresó (valorados por un miembro del servicio de cirugía pediátrica) el momento de control coincidió con aquel en el cual el cirujano estudió al paciente para tomar una resolución sobre el tratamiento quirúrgico.

En el conjunto de pacientes que no fueron examinados por un cirujano el momento se consideró que el momento de control fuera 36 horas después del diagnóstico de ECN. Este tiempo se determinó calculando la mediana de las horas transcurridas entre el comienzo de la ECN y la valoración por un cirujano pediátrico en el grupo de “progresores” (aquellos que requirieron de una consulta al servicio de cirugía

*Otras variables.*

El listado con el resto de variables recogidas en esta investigación se muestra en el anexo 1.

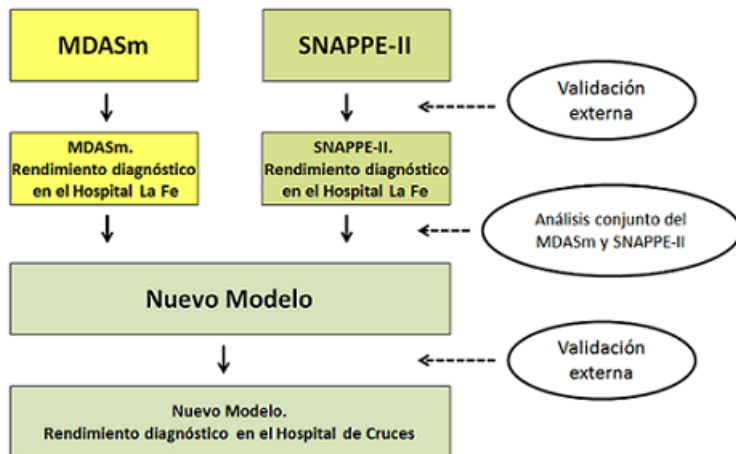
### Fases del estudio y análisis estadístico.

En las primeras fases de la investigación se utilizó el grupo del Hospital La Fe como muestra externa para validar el rendimiento diagnóstico del MDASm y del SNAPPE-II, ya que éste era desconocido. Posteriormente, con los datos de estos pacientes se realizó el estudio combinado de los parámetros del MDASm y el SNAPPE-II y se obtuvo un nuevo índice mediante regresión logística.

En las últimas fases de la investigación se estudió la validez del nuevo índice (obtenido mediante regresión logística a partir de los datos de los pacientes del Hospital La Fe) en una muestra externa de pacientes del Hospital de Cruces.

Las fases de la investigación se detallan a continuación y se representan de forma esquemática en la figura 4.

**Figura 4.** Representación esquemática del desarrollo del proyecto de investigación.



*Fase I. Estudio descriptivo de la muestra del Hospital La Fe.*

Se desarrolló un estudio descriptivo de la muestra de pacientes del Hospital La Fe.

Las variables continuas que siguieron una distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar y las que no siguieron una distribución normal mediante la mediana y los percentiles 25 y 75 ( $P_{25}$  y  $P_{75}$ ).

Se consideraron dos grupos en la muestra del Hospital La Fe:

- Grupo Q: pacientes con ECN que necesitaron tratamiento quirúrgico.
- Grupo M: enfermos en los que no fue necesaria la cirugía y que únicamente recibieron tratamiento farmacológico para la ECN.

Se realizaron comparaciones entre los dos grupos utilizando la prueba t de Student (variables con distribución normal) o la U de Mann-Whitney (sin distribución normal) para las variables cuantitativas y la prueba de  $\chi^2$  o de Fisher para las variables categóricas.

Para comprobar el supuesto de normalidad en la distribución de las variables se tuvo en cuenta el tamaño de la muestra y se eligió la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

*Fase II. Estudio del rendimiento diagnóstico del MDASm y el SNAPPE-II.*

Se estudiaron las variables incluidas en los índices MDASm y SNAPPE-II. Estos índices se calcularon en dos momentos diferentes de la evolución de la ECN:

- En el momento del diagnóstico ( $T_0$ ).

- En el momento de control ( $T_1$ ).

El rendimiento diagnóstico del SNAPPE-II y del MDASm como predictores de tratamiento quirúrgico se estimó mediante curvas ROC (Receiver Operator Characteristics) en  $T_0$  y  $T_1$ . La comparación entre ambos índices se realizó analizando los resultados de las curvas ROC mediante el método de Hanley y McNeil.

*Fase III. Obtención de un modelo predictivo de tratamiento quirúrgico mediante regresión logística.*

Se realizó un estudio univariante de los parámetros del MDASm, el SNAPPE-II y el resultado “intervención quirúrgica”. Se eliminaron las variables que obtuvieron una significación de  $p > 0,20$ .

Se seleccionó el conjunto de variables que formaron el modelo predictivo mediante regresión logística con el método de inclusión secuencial. Con este método se excluyeron del modelo las variables con valor  $p > 0,10$ .

Los coeficientes B de cada variable del modelo obtenido por regresión se utilizaron para calcular la puntuación del modelo en cada paciente. Se dio a cada variable una puntuación igual a su coeficiente B. Al modelo obtenido mediante regresión logística se le denominó Nuevo Modelo (NM).

Se calculó el poder predictivo del NM para determinar el tratamiento quirúrgico mediante el área bajo la curva ROC en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . La bondad del ajuste del modelo se estimó mediante el método de mínimos cuadrados. La

prueba de concordancia entre los datos observados y los esperados se realizó mediante el método de Hosmer y Lemeshow.

*Fase IV. Estudio descriptivo de la muestra del Hospital de Cruces.*

Para la validación del nuevo modelo (NM) obtenido mediante regresión logística se utilizó una muestra de pacientes diferente a la del Hospital La Fe. En la fase IV se realizó un estudio descriptivo de esta muestra, procedente del Hospital de Cruces.

Las variables continuas que siguieron una distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar y las que no siguieron una distribución normal mediante la mediana y los percentiles 25 y 75 ( $P_{25}$  y  $P_{75}$ ).

Se consideraron dos grupos análogos a los de la muestra del Hospital La Fe:

- Grupo Q': pacientes con ECN que necesitaron tratamiento quirúrgico.
- Grupo M': enfermos en los que no fue necesaria la cirugía y que únicamente recibieron tratamiento farmacológico para la ECN.

Las variables continuas que presentaron una distribución según la ley normal se analizaron mediante la prueba t de Student; en aquellas que no siguieron una distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas de ambas muestras se compararon utilizando la prueba de  $\chi^2$  o de Fisher.

*Fase V. Estudio del rendimiento diagnóstico del nuevo modelo para su validación externa y comparación con el MDASm y el SNAPPE-II.*

Se calculó el valor de los índices MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento de control ( $T_1$ ). Se estudió el rendimiento diagnóstico de los tres índices para el resultado “intervención quirúrgica” mediante curvas ROC. La comparación entre curvas ROC se realizó mediante el método de Hanley y McNeil.

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS Statistics 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) y programa EPIDAT 3.1.

### **Tamaño muestral.**

El tamaño de la muestra de pacientes del Hospital La Fe se calculó teniendo en cuenta el objetivo de evaluar el rendimiento diagnóstico del índice SNAPPE-II y del índice MDASm en una muestra diferente de pacientes con ECN.

El tamaño de la muestra necesario para estimar la sensibilidad y especificidad con una confianza  $1-\alpha$  y un error absoluto  $\epsilon$  en una muestra externa de pacientes se obtuvo mediante el programa EPIDAT 3.1. Éste utiliza la fórmula definida por Obuchowski que se reproduce a continuación y cuyos parámetros se definen en la tabla 8:



$$n = \frac{\left[ \left( z_{\alpha/2} \sqrt{V_0(\hat{\theta}_1)} + z_{\beta} \sqrt{V_A(\hat{\theta}_1)} \right) \right]^2}{(\theta_0 + \theta_1)^2}$$

**Tabla 8.** Símbolos correspondientes a la fórmula para calcular el tamaño muestral.

<i>Símbolo</i>	<i>Significado</i>
$n$	Tamaño muestral
$\hat{\theta}_1$	Precisión estimada de la prueba
$\theta_0$	Precisión pre-especificada de la prueba
$V_0(\hat{\theta}_1)$	$n\text{Var}(\hat{\theta}_1)$ , donde $\text{Var}(\hat{\theta}_1)$ es la varianza de $\hat{\theta}_1$ siguiendo la hipótesis nula.
$V_A(\theta_i)$	$n\text{Var}(\theta_i)$ , donde $\text{Var}(\theta_i)$ es la varianza de $\theta_i$ siguiendo la hipótesis alternativa.
$Z_{\alpha/2}$	Percentil superior de una distribución normal, donde $\alpha$ es igual al porcentaje de error de tipo I.
$Z_{\beta}$	Percentil superior de una distribución normal, donde $\beta$ al porcentaje de error de tipo II.

El fundamento de este cálculo es obtener un tamaño muestral para realizar un contraste de hipótesis en el que se compare un valor pre-establecido  $\theta_0$  de la prueba:

Hipótesis nula.  $H : \theta_0 = \theta_1$

Hipótesis alternativa.  $H : \theta_0 \neq \theta_1$ .

Para realizar los cálculos correspondientes con el programa EPIDAT 3.1 es necesario utilizar datos conocidos sobre la prevalencia, la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica:

El valor de la prevalencia se tomó de estudios previos (en este caso la prevalencia se correspondería con el porcentaje de pacientes intervenidos quirúrgicamente por ECN). Dado que se ha estimado que la necesidad de tratamiento quirúrgico en pacientes con ECN se encuentra entre el 30% y el 40% y que el porcentaje es mayor en aquellos con estadios de Bell superiores al I, se utilizó como valor de prevalencia el 0,4.

Los datos sobre la sensibilidad y la especificidad no estaban disponibles ya que nunca antes se había determinado la sensibilidad ni la especificidad del SNAPPE-II y el MDASm en pacientes con ECN.

Por este motivo se calcularon diferentes tamaños muestrales dependiendo de unos valores asumidos de sensibilidad y especificidad, ya que los verdaderos valores no se conocían. Los valores asumidos de sensibilidad y especificidad se encontraban entre el 80% y el 99% con un error absoluto del 10%. El error absoluto o precisión ( $\epsilon$ ) está expresado en las mismas unidades que la sensibilidad y especificidad; es el error absoluto asociado a la estimación mediante un intervalo de confianza.

El valor de los diferentes tamaños muestrales aparece en el anexo 2.

## **V. RESULTADOS Y DESARROLLO**

### **ARGUMENTAL**



## **V.1. RESULTADOS.**

### **Validación del MDASm y el SNAPPE-II: Estudio descriptivo de la muestra en el Hospital La Fe.**

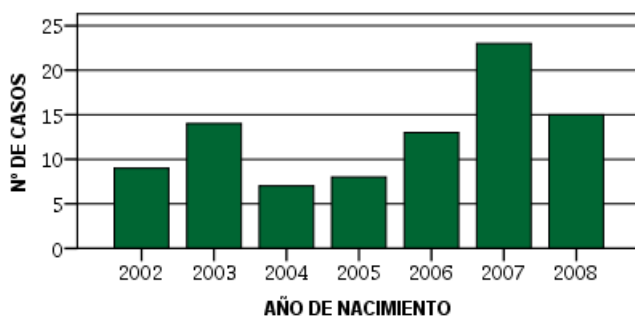
Entre los años 2002 y 2009 se registraron 106 pacientes con el diagnóstico de ECN realizado en el Hospital La Fe.

De los 106 pacientes 17 (16%) presentaron una enfermedad leve con síntomas de vómitos o aparición de restos gástricos en la sonda nasogástrica, distensión abdominal leve, sangre macroscópica o microscópica en heces acompañado en algunos casos de alteraciones en la temperatura o episodios cardiorrespiratorios (apnea, bradicardia). Dado que en estos pacientes la evolución de la enfermedad fue favorable y que en ningún momento de su evolución aparecieron hallazgos de neumatosis, gas portal, ascitis o neumoperitoneo en la radiografía de abdomen se decidió clasificarlos como pacientes con sospecha de ECN (estadio de Bell Ia o Ib sin progresión a estadios más avanzados) para esta investigación y, por tanto no fueron incluidos en la misma. Por ello, finalmente fueron incluidos 89 pacientes del Hospital La Fe en este estudio.

El año en que se diagnosticaron más pacientes fue 2007 con 23 pacientes, mientras que en 2004 (el año con un menor número de pacientes) se

diagnosticaron únicamente 7 pacientes. Estos datos aparecen representados en la figura 5.

**Figura 5.** Año del nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital La Fe.



*1. Sexo. Hospital La Fe.*

El 57% de pacientes de la muestra del Hospital La Fe fueron varones.

*2. Edad gestacional, peso, puntuación de Apgar y edad en el momento del diagnóstico. Hospital La Fe.*

Se estudiaron las siguientes variables registradas después del nacimiento de los pacientes: el peso, la edad gestacional, la puntuación de Apgar en el minuto 1 de

vida y la puntuación de Apgar en el minuto 5 de vida. Posteriormente se tomó la fecha del diagnóstico de ECN.

Ninguna de las variables presentó una distribución normal en la muestra de pacientes, la significación en la prueba de Kolmogorov-Smirnov fue en todos los casos menor a 0,05.

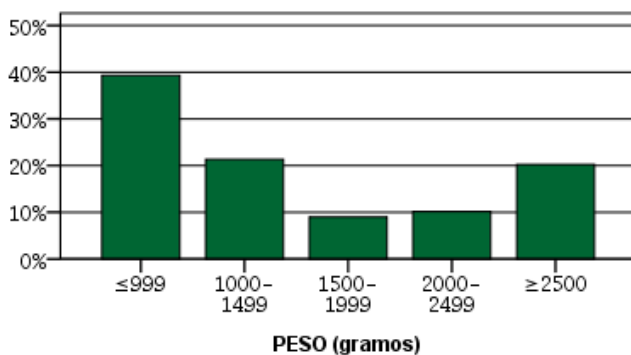
En la tabla 9 se resumen los valores de estas variables.

**Tabla 9.** Descripción de las variables peso, edad gestacional, Apgar 1 y Apgar 5. Hospital La Fe.

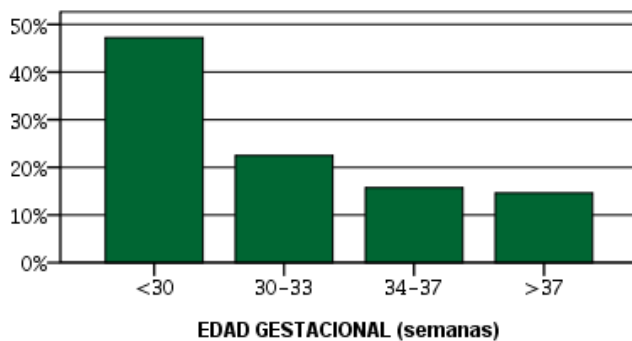
<i>Variable</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		<i>25</i>	<i>75</i>
<i>Peso (g)</i>	1150	850	2285
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	30	26	34
<i>Apgar 1</i>	7	4,5	9
<i>Apgar 5</i>	9	8	10
<i>Edad en el diagnóstico (días)</i>	8	5	17

Dado que se ha demostrado que la ECN presenta como predisponente la prematuridad se analizó la distribución de los pacientes en diferentes grupos de peso y de edad gestacional, con los resultados mostrados en las figuras 6 y 7:

**Figura 6.** Distribución de los pacientes según el peso al nacer. Hospital La Fe.



**Figura 7.** Distribución de los pacientes según la edad gestacional. Hospital La Fe.



Se observa como el mayor número de pacientes corresponde a los grupos de peso inferior a 1000 g y al de menos de 30 semanas de edad gestacional.



### 3. Tipo de alimentación. Hospital La Fe.

Se estudió el tipo de alimentación enteral administrado a cada paciente y el momento en que se inició la misma.

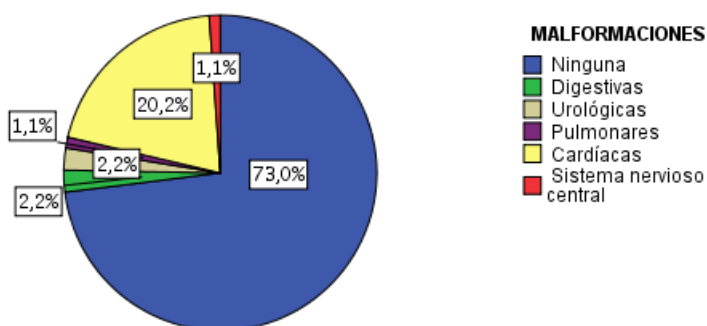
El 74% de los pacientes de la muestra recibieron alimentación mediante lactancia materna.

La mediana de tiempo transcurrida entre el nacimiento y el inicio de la alimentación enteral fue de 2 días ( $P_{25}=2$  y  $P_{75}=5$ )

### 4. Malformaciones. Hospital La Fe.

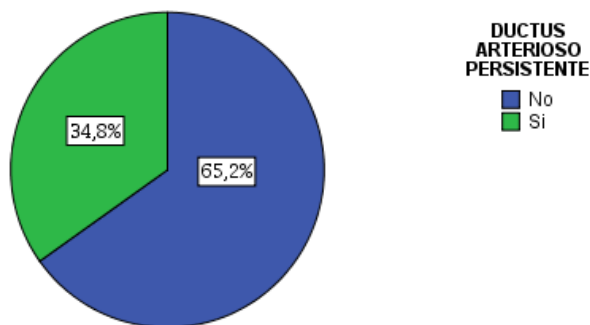
Cincuenta y dos pacientes con ECN presentaron alguna malformación congénita distinta del ductus arterioso persistente, como se muestra en la figura 8. El porcentaje de casos con ductus arterioso persistente se describe en la figura 9.

**Figura 8.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes con malformaciones. Hospital La Fe. \*



\*El ductus arterioso persistente no aparece representado.

**Figura 9.** Diagrama de sectores que muestra los pacientes con ductus arterioso persistente. Hospital La Fe.



#### *4.1. Malformaciones digestivas.*

Un paciente con ECN tuvo el antecedente de gastrosquisis y otro de atresia ileal. Ambos enfermos fueron intervenidos de sus respectivas patologías antes del diagnóstico de ECN. En el caso con antecedente de gastrosquisis se realizó un cierre primario del defecto y en el caso del neonato con atresia ileal se realizó una exéresis del segmento intestinal afectado por la atresia y una anastomosis primaria.

Un paciente fue intervenido antes del diagnóstico de ECN por perforación intestinal aislada (laparotomía exploradora con resección intestinal y anastomosis primaria). Las manifestaciones clínicas previas a la cirugía por perforación intestinal aislada eran muy sugestivas de perforación neonatal idiopática con prematuridad extrema, aparición repentina de neumoperitoneo sin síntomas

digestivos previos y antes del comienzo de la alimentación enteral y con el antecedente de la administración de ibuprofeno. Por este motivo, este episodio no fue incluido en este estudio como sospecha de ECN; en la evolución posterior del paciente se realizó el diagnóstico de ECN según los síntomas y signos clínicos y el hallazgo de neumatosis intestinal extensa a nivel del intestino delgado y colon ascendente. Este segundo episodio clínico fue el que se consideró para este trabajo.

Ninguno de estos pacientes necesitó una segunda intervención quirúrgica por ECN.

#### *4.2. Malformaciones urológicas.*

Uno de los casos estudiados presentó una duplicidad ureteral izquierda y otro un riñón multiquístico. Éste, además, presentaba una malformación cardíaca.

#### *4.3. Malformaciones cardíacas y de los grandes vasos.*

Cuarenta y seis pacientes nacieron con patologías cardíacas o de los grandes vasos, incluyendo el ductus arterioso persistente:

Treinta y un enfermos presentaron ductus arterioso persistente (67,3% de los pacientes con alteraciones cardíacas o de los grandes vasos). Al observar las figuras 8 y 9 se puede comprobar que el ductus arterioso persistente es la malformación más frecuente en la muestra de pacientes con ECN.

En 18 casos (20,2%) se diagnosticaron las siguientes malformaciones: coartación de aorta (4 casos); comunicación interauricular (4 casos); comunicación

interventricular (2 casos); tetralogía de Fallot (1 caso); transposición de grandes vasos (2 casos); miocardiopatía hipertrófica (2 casos); atresia de la arteria pulmonar (2 casos); válvula aórtica bicúspide con insuficiencia severa (1 caso) y canal auriculoventricular común (1 caso). Tres pacientes presentaban ductus arterioso persistente acompañando a alguna de estas malformaciones

Cuatro de estos casos fueron operados para el cierre del ductus arterioso antes del diagnóstico de ECN. En un caso se realizó una intervención de Rashkin antes del inicio de la ECN y un paciente se sometió a un cateterismo 24 horas antes del comienzo de los síntomas digestivos de enterocolitis.

#### *4.4. Malformaciones pulmonares.*

Un caso presentó un secuestro intralobar pulmonar congénito.

#### *4.5. Malformaciones del sistema nervioso central.*

Un paciente presentó hidrocefalia.

#### *5. Hemorragia intraventricular. Hospital La Fe.*

Diecinueve pacientes (21%) desarrollaron una hemorragia intraventricular (HIV) antes del diagnóstico de ECN. Los grados de la HIV se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10.** Distribución de los pacientes con HIV.

<i>Grado de la HIV</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
HIV I	7	37
HIV II	6	31
HIV III	2	11
HIV IV	4	21

*6. Tratamientos previos al inicio de la ECN. Hospital La Fe.*

*6.1. Administración de fármacos inotrópicos.*

Veintiséis pacientes (29%) recibieron fármacos inotrópicos antes del diagnóstico de la ECN, como se describe en la tabla 11. Seis de los casos (6,7% del total de la muestra) fueron tratados con fármacos inotrópicos en las 48 horas previas al diagnóstico de ECN.

**Tabla 11.** Pacientes que recibieron fármacos inotrópicos antes del diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

<i>Fármaco</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Dopamina	19	73
Dobutamina	2	8
Dopamina y dobutamina	5	19

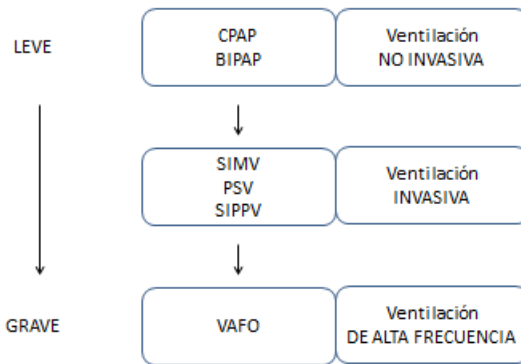
*6.2. Necesidad de soporte ventilatorio.*

De los 89 pacientes de la muestra, 59 (66,3%) necesitaron ventilación mecánica antes del diagnóstico y 31 (34,8%) en las 48 h previas al diagnóstico.

En 3 casos la indicación de ventilación mecánica fue exclusivamente por una intervención quirúrgica, no por problemas respiratorios.

Se consideró ventilación no invasiva a las modalidades de CPAP (Presión Positiva Continua en la vía Aérea), y BiPAP (Presión Positiva Bifásica de la vía Aérea). La ventilación invasiva se correspondió con las modalidades de SIMV (Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada), SIPPV (Ventilación con Presión Positiva Intermitente Sincronizada) y PSV (Ventilación con Presión de Soporte); la Ventilación de Alta Frecuencia (VAFO) fue registrada como un grupo aparte de la ventilación invasiva.

En aquellos pacientes que previamente al diagnóstico fueron tratados con varias de las modalidades citadas anteriormente se tomó como referencia la modalidad asociada a patologías más graves según el esquema mostrado en la figura 10. En la tabla 12 se resume la frecuencia de los pacientes que necesitaron soporte ventilatorio según esta clasificación.

**Figura 10.** Estratificación de los tipos de ventilación mecánica.**Tabla 12.** Pacientes que necesitaron ventilación mecánica antes de que se realizase el diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sin ventilación</i>	30	33,7
<i>Ventilación no-invasiva</i>	14	15,7
<i>Ventilación invasiva</i>	29	32,6
<i>Ventilación de alta frecuencia</i>	16	18
<i>Total</i>	89	100

### 6.3. Transfusiones de concentrado de hemáties.

Cuarenta pacientes (45%) recibieron una transfusión de concentrado de hemáties antes del diagnóstico de ECN. A 11 enfermos de los 89 totales (12% del total) se les transfundió en las 48 horas previas al inicio de los síntomas de ECN. En la tabla 13 se resumen los datos acerca de las transfusiones previas al diagnóstico.

**Tabla 13.** Transfusiones de sangre previas al diagnóstico. Hospital La Fe.

	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		<i>25</i>	<i>75</i>
<i>Número de transfusiones previas al diagnóstico</i>	0	0	2
<i>Volumen de concentrado de hematies transfundido (mL)</i>	10	0	30
<i>Hematocrito en el momento del diagnóstico de ECN (%)</i>	37,5	30,7	41,8

#### *6.4. Tratamiento con Ibuprofeno*

Veintinueve pacientes (32,6%) recibieron al menos una dosis de ibuprofeno antes del inicio de los síntomas de ECN como se observa en la tabla 14. En todos los casos el motivo de este tratamiento fue un ductus arterioso persistente.

**Tabla 14.** Administración de Ibuprofeno antes del diagnóstico de ECN. Hospital La Fe.

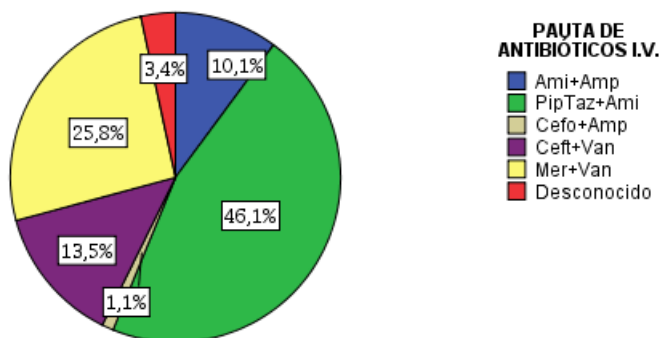
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sin ibuprofeno</i>	60	67,4
<i>Con ibuprofeno</i>	29	32,6
<i>Total</i>	89	100



6.5. Tratamiento antibiótico de la ECN.

Tras el diagnóstico de ECN se instauró una terapia antibiótica intravenosa empírica junto con medidas para un adecuado reposo digestivo: dieta absoluta, colocación de sonda nasogástrica y administración de nutrición parenteral total. (Figura 11).

**Figura 11.** Antibióticos i.v. administrados en el tratamiento de la ECN. Hospital La Fe.



Ami: Amikacina; Amp: Ampicilina; Cefo: Cefotaxima; Ceft: Ceftazidima;  
PipTaz: Piperacilina-Tazobactam; Mer: Meropenem; Van: Vancomicina

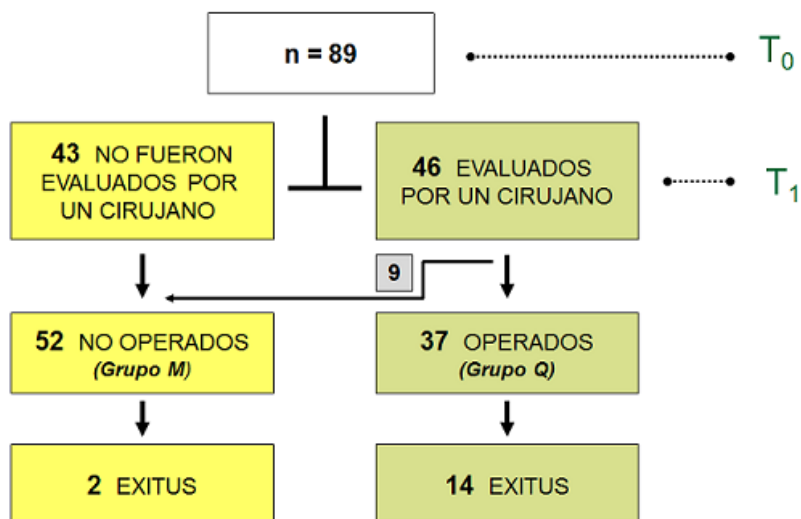
Como se aprecia en el gráfico la combinación más frecuente fue Piperacilina-Tazobactam y Amikacina (41 pacientes), seguida de las pautas de Meropenem y Vancomicina (23 pacientes), Ceftazidima y Vancomicina (12 pacientes), Amikacina y Ampicilina (9 pacientes) y Cefotaxima y Ampicilina (1 paciente). En 3 casos no fue posible determinar con exactitud el tratamiento antibiótico utilizado.

7. Manifestaciones clínicas, tratamiento quirúrgico y mortalidad. Hospital La Fe.

7.1. Grupos de estudio y diagrama de flujo.

La figura 12 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

**Figura 12.** Diagrama de flujo de los pacientes con ECN incluidos en el estudio. Hospital La Fe.



De los 89 pacientes de la muestra, 46 (51,7%) presentaron un empeoramiento del estado clínico. Debido al mismo se requirió la valoración por un cirujano pediátrico para decidir si era necesario realizar una intervención quirúrgica para tratar la ECN.

En 37 neonatos de este grupo (80,4% de los pacientes estudiados por un cirujano y 41,6% del total) se estableció la indicación de tratamiento quirúrgico y formaron el grupo Q del estudio (tratamiento quirúrgico de la ECN). Uno de estos pacientes en el que se había indicado la cirugía falleció antes de que se pudiese realizar la intervención. Puesto que el resultado de la necropsia confirmó el diagnóstico de ECN dicho paciente fue incluido en el grupo Q para que el análisis de los resultados del estudio se realizara según la “intención de tratar”. Por este motivo el grupo Q del estudio presenta 37 pacientes aunque solamente 36 de ellos fueron intervenidos quirúrgicamente.

En el grupo Q se produjeron 14 exitus (37,8% de pacientes intervenidos y 15,7% del total) en el período de tiempo de 90 días desde el diagnóstico de la ECN.

Nueve pacientes evaluados por un cirujano no necesitaron cirugía para el tratamiento de la ECN y por lo tanto fueron incluidos en el grupo M (pacientes sin tratamiento quirúrgico). El grupo M quedó formado finalmente por 52 neonatos (58,4% de la muestra) con una buena respuesta al tratamiento médico de la ECN. De estos 52 individuos que no necesitaron cirugía 2 casos (3,8% de pacientes del grupo M y 2,2% del total de la muestra) fallecieron en los 90 días siguientes al diagnóstico.

7.2. Comparación de las características de los pacientes del grupo M y el grupo Q.

Considerando los dos grupos, M (tratamiento médico) y Q (tratamiento quirúrgico), se realizaron las comparaciones entre las variables continuas que aparecen en la tabla 15:

**Tabla 15.** Comparación de las variables demográficas continuas entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (mediana)</i>	<i>Grupo Q (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Peso (g)</i>	1492	900	543	< 0,01
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	31	28	626,5	< 0,01
<i>Apgar 1</i>	7	7	948	0,906
<i>Apgar 5</i>	9	9	886	0,510
<i>Edad en el diagnóstico (días)</i>	12	9	848	0,342
<i>Nº de transfusiones antes del diagnóstico</i>	0	1	554	0,439
<i>Volumen total transfundido antes del diagnóstico (mL)</i>	0	15	606,5	0,487

Únicamente se encontraron diferencias significativas en las variables continuas en el peso y la edad gestacional, que eran menores en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente.

Considerando las variables categóricas, todas presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo M y el grupo Q excepto la necesidad de soporte ventilatorio antes del diagnóstico de ECN (tabla 16).

**Tabla 16.** Comparación de las variables categóricas entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (%)</i>	<i>Grupo Q (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Malformaciones cardíacas mayores)</i>	30,8	8,1	6,612	0,01
<i>Ductus arterioso persistente</i>	23,1	51,4	7,614	< 0,001
<i>Administración previa de Ibuprofeno</i>	22,9	50	6,675	0,01
<i>Administración previa de inotrópicos</i>	19,2	45,9	7,301	<0,001
<i>Necesidad de soporte ventilatorio previo</i>	70,8	73,5	0,072	0,789

*7.3. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica.*

El cálculo de este período de tiempo se realizó en los 46 pacientes que fueron estudiados por un miembro del servicio de cirugía pediátrica y en los 37 pacientes que recibieron la indicación de tratamiento quirúrgico de la ECN.

Considerando los 46 pacientes examinados por un cirujano, la mediana de tiempo desde que se realizó el diagnóstico hasta que se realizó esta evaluación por un cirujano pediátrico fue de 1,5 días.

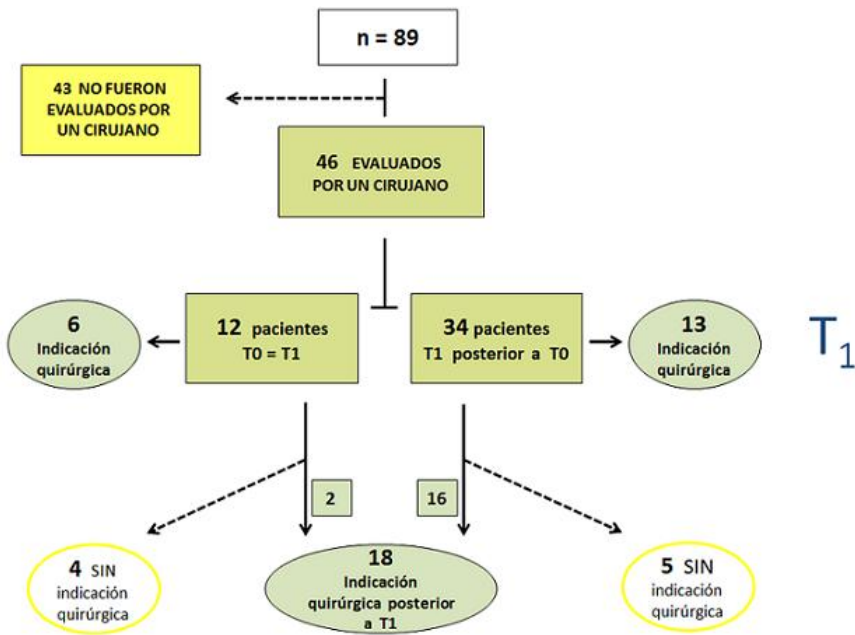
La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica fue de 2 días.

En 12 casos la evaluación por parte de un cirujano se realizó inmediatamente después del diagnóstico por lo cual el momento del  $T_0$  y el de la evaluación por parte de cirugía  $T_1$  se consideraron el mismo. De estos 12 casos, 8 pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico (grupo Q) y 4 no. Seis de estos 8 pacientes intervenidos recibieron la indicación de tratamiento quirúrgico tras la valoración por cirugía; en 2 de ellos la indicación quirúrgica se produjo tras nuevas evaluaciones por parte de un cirujano.

En 34 casos, se requirió el estudio del paciente por un cirujano después del diagnóstico, por un empeoramiento a pesar del tratamiento médico: en estos casos se consideró que  $T_0$  era diferente a  $T_1$ . Como consecuencia de este primer examen por parte de un cirujano, 13 pacientes recibieron la indicación de tratamiento quirúrgico y en 21 enfermos se continuó el tratamiento médico y se realizaron nuevas evaluaciones para decidir sobre la posible intervención quirúrgica. Después de estas nuevas valoraciones de un cirujano, 16 de estos 21 casos fueron operados.

El momento en el cual se indica la necesidad de tratamiento quirúrgico en los pacientes con ECN de la muestra aparece representado en la figura 13:

**Figura 13.** Diagrama de flujo representando el momento en que se indicó el tratamiento quirúrgico de la ECN. Hospital La Fe.



Los detalles del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la evaluación por un miembro del servicio de cirugía o la intervención quirúrgica se resumen en la tabla 17:

**Tabla 17.** Tiempo hasta la valoración por un miembro del servicio de Cirugía Pediátrica y tiempo hasta la intervención quirúrgica. Hospital La Fe.

<i>Variable tiempo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		25	75
<i>Tiempo desde el diagnóstico hasta la evaluación por un cirujano (días)</i>	1,5	0	2
<i>Tiempo desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica (días)</i>	2	1	4

#### 7.4. Síntomas y signos.

En el momento T<sub>0</sub> se registraron los síntomas y signos de la tabla 18 en los pacientes del grupo M y del grupo Q. Posteriormente, en el momento control T<sub>1</sub>, estos enfermos presentaron los síntomas y signos que se muestran en la tabla 19.

**Tabla 18.** Síntomas y signos de ECN en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>), en los pacientes del grupo M y del grupo Q. Hospital La Fe.

<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Grupo M (número y %)</i>	<i>Grupo Q (número y %)</i>
<i>Vómitos o restos biliosos</i>	24 (46,2%)	22 (59,9%)
<i>Sangre microscópica en heces</i>	5 (9,6%)	2 (5,4%)
<i>Sangre macroscópica en heces</i>	23 (44,2%)	4 (10,8%)
<i>Bradycardia</i>	5 (9,6%)	3 (8,1%)
<i>Distensión abdominal</i>	25 (48,1%)	22 (59,5%)
<i>Defensa muscular en la palpación abdominal o eritema</i>	1 (1,9%)	3 (8,1%)



**Tabla 19.** Síntomas y signos de ECN en el momento control (T<sub>1</sub>), en los pacientes del grupo M y del grupo Q. Hospital La Fe.

<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Grupo M (número y %)</i>	<i>Grupo Q (número y %)</i>
<i>Vómitos o restos biliosos</i>	6 (11,5%)	14 (37,8%)
<i>Sangre microscópica en heces</i>	9 (17,3%)	1 (2,7%)
<i>Sangre macroscópica en heces</i>	7 (13,5%)	1 (2,7%)
<i>Bradycardia</i>	2 (3,8%)	3 (8,1%)
<i>Distensión abdominal</i>	24 (46,2%)	17 (45,9%)
<i>Defensa muscular en la palpación abdominal o eritema</i>	0	18 (48,6%)

*7.5. Hallazgos radiológicos.*

El hallazgo radiológico más frecuente en el momento T<sub>0</sub> de los pacientes que no fueron operados (grupo M) consistió en la existencia de neumatosis intestinal, que apareció en 39 de los 52 neonatos; en 13 pacientes se encontró dilatación intestinal. Estos 13 pacientes, posteriormente durante la evolución de la enfermedad presentaron signos definitivos para el diagnóstico de ECN ya que, en caso contrario, no hubieran sido incluidos en el estudio: en 12 casos se observó neumatosis intestinal en alguna de las radiografías de control y en 1 caso se observó gas portal.

En el momento control T<sub>1</sub> el hallazgo radiológico más frecuente fue también la neumatosis, con 36 casos, seguido de la dilatación intestinal (9 casos), la presencia de un asa intestinal fija (2 casos) y de gas portal (2 casos). En 3

pacientes se produjo una mejoría radiológica tal que en la radiografía de control realizada no se apreciaban signos de ECN.

Los 2 pacientes que presentaron un asa intestinal fija en la radiografía de abdomen (segmento intestinal dilatado, sin cambios en 24 horas) habían presentado en la radiografía inicial una neumatosis intestinal que confirmó el diagnóstico de ECN.

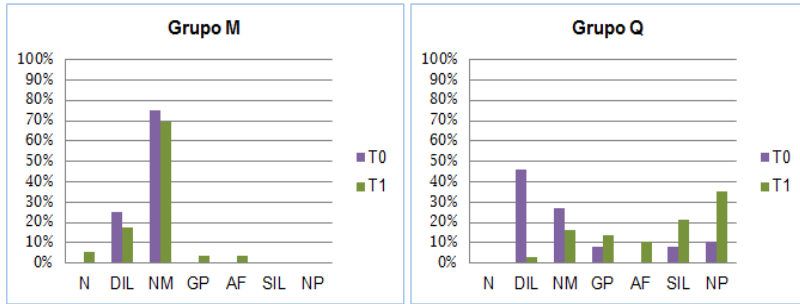
En el grupo Q, los hallazgos radiológicos de la radiografía de abdomen del momento ( $T_0$ ) fueron los siguientes: 17 pacientes presentaron dilatación intestinal, 10 pacientes presentaron neumatosis, 3 pacientes presentaron gas portal, 4 pacientes presentaron neumoperitoneo y 3 pacientes presentaron signos de líquido libre intraabdominal.

Seis de estos casos recibieron la indicación de tratamiento quirúrgico después de este momento  $T_0$  (los 4 neonatos con neumoperitoneo demostrado radiológicamente y 2 con líquido libre intraabdominal).

En el momento  $T_1$ , se observaron estos hallazgos radiológicos en los enfermos intervenidos quirúrgicamente: 1 caso de dilatación intestinal, 6 casos de neumatosis, 5 casos de gas portal, 13 casos de neumoperitoneo, 4 casos de asa fija y 8 casos de silencio abdominal.

La evolución en los hallazgos radiológicos de los pacientes del grupo M y del grupo Q se muestra en la figura 14.

**Figura 14.** Hallazgos radiológicos de los pacientes del grupo M y del grupo Q en T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital La Fe.



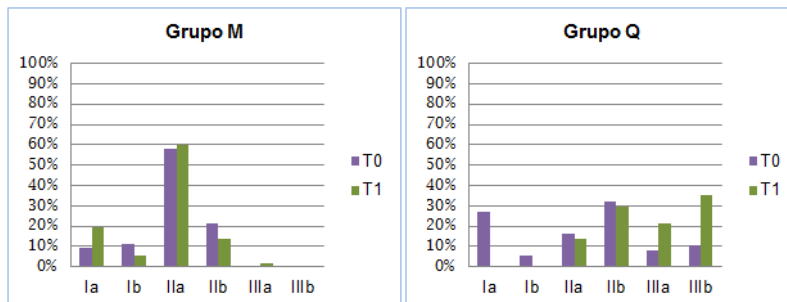
*N: Normalidad; DIL: Dilatación intestinal; NM: Neumatosis intestinal; GP: Gas Portal; AF: Asa Fija; SIL: Silencio abdominal; NP: Neumoperitoneo*

### 7.6. Estadio de Bell.

El estado de los pacientes siguiendo la clasificación de Bell evolucionó entre el momento del diagnóstico T<sub>0</sub> y el momento de control T<sub>1</sub>. Estos cambios aparecen representados en la figura 15.

La tabla 20 muestra los resultados de los grupos M y Q, por una parte en el momento T<sub>0</sub> y por otra en el momento T<sub>1</sub>.

**Figura 15.** Evolución del estadio de Bell de los pacientes del grupo M y del grupo Q entre  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.



**Tabla 20.** Comparación de los estadios de Bell de los grupos M y Q. Hospital La Fe.

Estadio de Bell	$T_0$		$T_1$	
	Grupo M (número y %)	Grupo Q (número y %)	Grupo M (número y %)	Grupo Q (número y %)
Ia	5 (9,6%)	10 (27,1%)	10 (19,2%)	0
Ib	6 (11,5%)	2 (5,4%)	3 (5,8%)	0
IIa	30 (57,7%)	6 (16,2%)	31 (59,6%)	5 (13,5%)
IIb	11 (21,2%)	12 (32,4%)	7 (13,5%)	11 (29,8%)
IIIa	0	3 (8,1%)	1 (1,9%)	8 (21,6%)
IIIb	0	4 (10,8%)	0	13 (35,1%)

*7.6.1. Estadio de Bell máximo alcanzado durante el transcurso de la enfermedad.*

En este apartado se consideró la gravedad máxima alcanzada por los enfermos (según los estadios de Bell) desde el momento del diagnóstico hasta la resolución de la enfermedad o el exitus.

El estadio de Bell máximo fue en todos los casos de IIa o superior ya que en este estudio se excluyeron aquellos pacientes que no presentaron una ECN confirmada durante su evolución (al menos un estadio de Bell IIa).

De los 89 pacientes estudiados el 40% (36 neonatos) alcanzó únicamente un estadio de Bell IIa durante la enfermedad; un 30% (27 pacientes) presentó un estadio de Bell IIb como grado máximo de gravedad; en 13 pacientes (15%) el estadio de Bell más avanzado fue el IIIa y en otros 13 (15%) fue el IIIb.

A continuación se muestra la comparación entre los estadios de Bell más avanzados registrados en el grupo M y en el grupo Q (tabla 21).

Se observa que en el grupo M (pacientes sin intervención quirúrgica) hay un enfermo con un estadio de Bell IIIa. Este paciente debutó clínicamente con sangre macroscópica en heces, distensión abdominal y restos gástricos por sonda nasogástrica con neumatosis en la radiografía abdominal; posteriormente se mantuvo la distensión abdominal con hallazgos radiológicos de neumatosis más extensa y desarrolló neutropenia con un número de neutrófilos de  $0,750 \times 10^3$ /microLitro, una cifra de plaquetas de  $97 \times 10^3$ /microLitro, un pH de 7,28 y una diuresis de 1,2 mL/kg/h, con necesidad de soporte ventilatorio.

## Resultados

---

Teniendo en cuenta estos parámetros clínicos se clasificó como estadio de Bell IIIa.

**Tabla 21.** Máximo estadio de Bell alcanzado durante la evolución de la enfermedad. Hospital La Fe.

<i>Estadio de Bell</i>	<i>Grupo M (número y %)</i>	<i>Grupo Q (número y %)</i>
<i>IIa</i>	36 (69%)	0
<i>IIb</i>	15 (29%)	12 (32%)
<i>IIIa</i>	1 (2%)	12 (32%)
<i>IIIb</i>	0	13 (36%)

Tomando como referencia el estadio de Bell IIa ya que es el que presenta el menor porcentaje de pacientes intervenidos quirúrgicamente (5%), las pruebas de homogeneidad y de tendencia lineal ofrecieron los resultados que aparecen en la tabla 22.

**Tabla 22.** Pruebas de homogeneidad y de tendencia lineal respecto al estadio de Bell y el tratamiento quirúrgico. Hospital La Fe.

	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Prueba de homogeneidad entre niveles</i>	52,11	<0,001
<i>Prueba de tendencia lineal</i>	50,04	<0,001

Estos resultados indican que el riesgo de tratamiento quirúrgico era significativamente diferente en los 4 estadios de Bell registrados (prueba de homogeneidad entre niveles) y que la probabilidad de tratamiento quirúrgico presentaba una relación lineal con dichos grupos, según la cual cuanto mayor era el estadio de Bell mayor era también la probabilidad de tratamiento quirúrgico.

#### *7.7. Hallazgos quirúrgicos.*

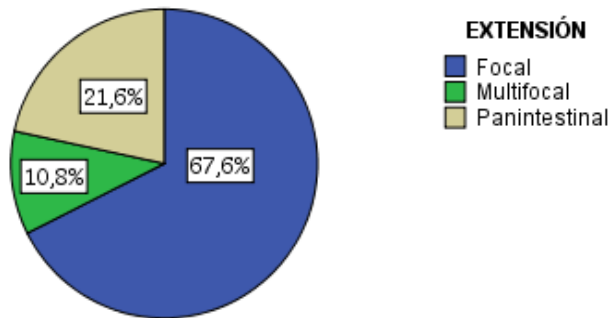
Treinta y seis pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. Un paciente asignado al grupo Q murió posteriormente a la indicación de tratamiento quirúrgico sin que se realizara la intervención. Se realizó una laparotomía exploradora en todos ellos. Durante la misma se observaron los siguientes hallazgos quirúrgicos:

- En 10 casos se encontró una perforación intestinal sin afectación macroscópica de la pared intestinal en el resto del tracto digestivo.
- En 18 pacientes se observó necrosis y perforación del intestino.
- Siete pacientes presentaron necrosis sin perforación macroscópica de la pared intestinal.
- Un paciente presentó isquemia segmentaria de intestino y neumatosis intestinal macroscópica.

Atendiendo a la extensión del intestino afectado se observó la siguiente distribución entre los 37 pacientes con indicación quirúrgica (en la figura 16 se representa su distribución):

- Focal: 25 pacientes (incluidos los 8 casos con perforación intestinal aislada)
- Multisegmentaria: 4
- Panintestinal: 8 pacientes

**Figura 16.** Extensión de la afectación intestinal en los pacientes del grupo Q. Hospital La Fe.



#### *7.8. Hallazgos histológicos y correlación con los hallazgos quirúrgicos.*

La tabla 23 muestra los hallazgos histológicos de los especímenes de intestino resecaados durante la cirugía y del paciente incluido en el grupo Q que no fue operado porque falleció antes de la intervención (en este caso el estudio es una necropsia y la descripción es macroscópica).



**Tabla 23.** Correlación entre hallazgos quirúrgicos y hallazgos histológicos de los pacientes del grupo Q. Hospital La Fe.

<i>Paciente</i>	<i>Hallazgos quirúrgicos</i>	<i>Hallazgos anatomo-patológicos</i>	<i>Diagnóstico</i>
1	Perforación	Necrosis transmural	Perforación intestinal aislada
2	Perforación	Úlcera mucosa y perforación transmural	Perforación intestinal aislada
3	Perforación	Necrosis transmural y signos de serositis	Perforación intestinal aislada
4	Perforación	Ileítis aguda transmural perforada	Perforación intestinal aislada
5	Perforación	Hallazgos compatibles con perforación ileal aislada	Perforación intestinal aislada
6	Perforación	-	Perforación intestinal aislada
7	Perforación	-	Perforación intestinal aislada
8	Perforación	-	Perforación intestinal aislada
9	Perforación	Necrosis hemorrágica mucosa y perforación transmural	ECN
10	Perforación	Pared de intestino delgado con necrosis isquémica y perforación	ECN
11	Necrosis con perforación	Necrosis de mucosa y submucosa e infiltración hemorrágica de pared	ECN
12	Necrosis con perforación	Áreas extensas de necrosis con afectación predominante de la mucosa	ECN

## Resultados

---

13	Necrosis con perforación	-	ECN
14	Necrosis con perforación	Ulceración mucosa y perforación intestinal de origen isquémico	ECN
15	Necrosis con perforación	Necrosis isquémica de mucosa ileal	ECN
16	Necrosis con perforación	-	ECN
17	Necrosis con perforación	Necrosis isquémica de la pared intestinal	ECN
18	Necrosis con perforación	Perforación parietal con infiltrado inflamatorio y neumatosis intestinal en las zonas preservadas	ECN
19	Necrosis con perforación	Extensas áreas de necrosis mucosa con zonas de necrosis transparietal	ECN
20	Necrosis con perforación	Áreas de necrosis mucosa intercaladas con zonas sanas y úlcera que afecta al espesor total	ECN
21	Necrosis con perforación	Adelgazamiento transmural. Necrosis hemorrágica que afecta a la mucosa y la lámina propia.	ECN
22	Necrosis con perforación	Pared intestinal ampliamente necrosada con desaparición del espesor mucoso con infiltrado inflamatorio y hemorrágico.	ECN
23	Necrosis con perforación	Pared intestinal ulcerada y necrótica. Amplias áreas de neumatosis intestinal y zonas hemorrágicas.	ECN
24	Necrosis con perforación	Necrosis del espesor mucoso e infiltración inflamatoria del resto de	ECN

		capas estructurales.	
25	Necrosis con perforación	Necrosis mucosa amplia	ECN
26	Necrosis con perforación	Necrosis de mucosa con áreas con zonas de neumatosis submucosa	ECN
27	Necrosis con perforación	-	ECN
28	Necrosis con perforación	Proceso inflamatorio ulceronecrosado que afecta a amplias zonas de la mucosa intertinal	ECN
29	Necrosis	-	
30	Necrosis	Ulceración extensa de la mucosa con áreas de isquemia e infiltrado inflamatorio.	ECN
31	Necrosis	-	ECN
32	Necrosis	-	ECN
33	Necrosis	Áreas de necrosis del de la mucosa e infiltración hemorrágica de todo el espesor parietal	ECN
34	Necrosis	-	ECN
35	Necrosis	-	ECN
36	Isquemia y neumatosis	Inflamación transmural. Espacios ópticamente quísticos vacíos en la submucosa	ECN
37	-	Necrosis intestinal masiva macroscópica (hallazgos de necropsia)	ECN

*7.9. Técnicas quirúrgicas.*

En 8 casos se realizó una resección del segmento intestinal dañado con una anastomosis primaria; en 18 una resección de las zonas afectadas por ECN y una ostomía de derivación proximal y en 6 pacientes una ostomía de derivación proximal en una zona con intestino sano sin resección de las zonas con necrosis.

En 4 casos se colocaron drenajes peritoneales durante la laparotomía exploradora.

*7.10. Mortalidad.*

Se consideraron exitus relacionados con la ECN a aquellos pacientes con una supervivencia inferior a los 90 días desde el diagnóstico de la ECN:

En el grupo Q se produjeron 14 exitus.

En el grupo M hubo 2 exitus:

- Uno de estos pacientes presentaba una cardiopatía (coartación de aorta e insuficiencia tricúspide) y la muerte se produjo 50 días tras el diagnóstico de ECN, después de un tratamiento médico que se había considerado satisfactorio. La causa clínica del exitus fue hipoxia de origen cardíaco.
- El segundo paciente, después de una respuesta adecuada al tratamiento médico de la ECN, fue diagnosticado de una infección por Virus Respiratorio Sincitial a los 14 días de finalizar el tratamiento antibiótico de la enterocolitis; dos días después se complicó con una infección por *S. aureus* (registrada mediante hemocultivo) y falleció 38 días después

del diagnóstico de ECN por una insuficiencia respiratoria que derivó en un fallo multiorgánico.

En ambos casos los resultados de la necropsia permitieron confirmar que la afectación intestinal previa por ECN no había sido la causa de la muerte.

## **Validación del MDASm y el SNAPPE-II: Rendimiento diagnóstico del MDASm y el SNAPPE-II en el Hospital La Fe.**

### *1. Variables de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe.*

Para el estudio de los índices clínicos en la ECN se analizaron diferentes parámetros clínicos y de laboratorio. Se registraron las variables necesarias para calcular los índices MDASm y SNAPPE-II junto con la saturación transcutánea de oxígeno (Saturación  $O_2$ ) y el exceso de bases. En las tablas 24, 25, 26 y 27 se resumen sus valores y se realiza una comparación entre los parámetros medidos en  $T_0$  y esos mismos parámetros medidos en  $T_1$ .

**Tabla 24.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (mediana)</i>	<i>Grupo Q (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Plaquetas</i>	253000	200000	796,5	0,214
<i>Leucocitos</i>	10250	10000	911	0,671
<i>Neutrófilos</i>	5403,2	4502,3	822,5	0,19
<i>Ph</i>	7,38	7,32	644,5	0,011
<i>Exceso de bases</i>	1,3	-2,4	618	0,01
<i>Sodio</i>	136	134	691,5	0,045
<i>Tensión arterial sistólica</i>	71	62	469	0,001
<i>Tensión arterial diastólica</i>	45	38	500,5	0,002
<i>Temperatura</i>	36,8	36,6	713	0,049
<i>PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	1,84	1,57	704,5	0,043
<i>Saturación O<sub>2</sub></i>	97	95,5	760,5	0,119
<i>Diuresis</i>	3	2,1	534	0,001

**Tabla 25.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (%)</i>	<i>Grupo Q (%)</i>	<i>Chi-cuadrado</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	7,7	13,5	0,37	0,48
<i>Convulsiones</i>	7,7	11,4	0,35	0,41
<i>Bacteriemia</i>	40,4	43,2	0,07	0,79

*P<sub>3</sub>: Percentil 3*

**Tabla 26.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (mediana)</i>	<i>Grupo Q (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Plaquetas</i>	228500	189000	657,5	0,04
<i>Leucocitos</i>	10400	8100	783	0,281
<i>Neutrófilos</i>	4478	3330	814	0,6
<i>pH</i>	7,38	7,32	557	0,002
<i>Exceso de bases</i>	3,7	-2,3	481	0,001
<i>Sodio</i>	137	133	524,5	0,001
<i>Tensión arterial sistólica</i>	71	59	325,5	0,001
<i>Tensión arterial diastólica</i>	41	35	468,5	0,013
<i>Temperatura</i>	36,7	36,7	770,5	0,142
<i>PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	1,95	1,43	356	<0,001
<i>Saturación O<sub>2</sub></i>	97	94	366	<0,001
<i>Diuresis</i>	3,7	2,1	343	<0,001

**Tabla 27.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M (%)</i>	<i>Grupo Q (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	7,7	13,5	0,37	0,48
<i>Convulsiones</i>	9,6	11,4	0,07	1
<i>Bacteriemia</i>	40,4	43,2	0,07	0,79

P<sub>3</sub>: Percentil 3

2. Puntuaciones de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe.

Se calcularon los índices SNAPPE-II (siguiendo lo establecido en el artículo de Bonnard) y MDASm (tomando como referencia el artículo de Tepas y sustituyendo la variable *desviación izquierda* por la variable *neutrofilia*), con las puntuaciones de las tablas 6 y 7 expuestas en la introducción de este trabajo.

Se obtuvo la puntuación de ambos índices en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . En las siguientes tablas (tablas 28 y 29) se muestran las medidas descriptivas de ambos índices y su evolución al pasar del momento  $T_0$  a  $T_1$  en el conjunto de la muestra de pacientes del Hospital La Fe.

**Tabla 28.** Puntuación del MDASm del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

	<i>Mediana</i>	<i>Percentil 25</i>	<i>Percentil 75</i>
<i>En <math>T_0</math></i>	1	1	2
<i>En <math>T_1</math></i>	1	1	2

**Tabla 29.** Puntuación del SNAPPE-II del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

	<i>Mediana</i>	<i>Percentil 25</i>	<i>Percentil 75</i>
<i>En <math>T_0</math></i>	15	5	26,25
<i>En <math>T_1</math></i>	15	5	33

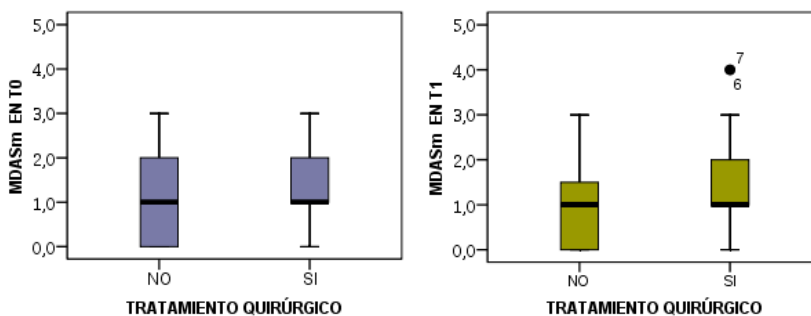


*2.1. Comparación de las puntuaciones del MDASm y el SNAPPE-II entre el grupo M y el grupo Q. Hospital La Fe.*

En la figura 17 aparecen representados dos gráficos. En el de la izquierda se comparan las puntuaciones del índice MDASm entre el grupo M y el grupo Q en el momento T<sub>0</sub>. La mediana en T<sub>0</sub> fue de 1 en el grupo M (P<sub>25</sub>=0; P<sub>75</sub>=2) y también en el grupo Q (P<sub>25</sub>=1; P<sub>75</sub>=2). A pesar que las medianas de ambos grupos eran iguales se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones del MDASm en los grupos M y Q en T<sub>0</sub> (U de Mann-Whitney=623,5; p=0,04).

En el gráfico de la derecha se comparan las puntuaciones del índice MDASm entre el grupo M y el grupo Q en el momento T<sub>1</sub>. La mediana fue de 1 en el grupo M (P<sub>25</sub>=0; P<sub>75</sub>=2) y también en el grupo Q (P<sub>25</sub>=1; P<sub>75</sub>=2). También existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados quirúrgicamente y los no tratados mediante cirugía (U de Mann-Whitney=436; p=0,01).

**Figura 17.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del MDASm de los grupos M y Q en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital La Fe.

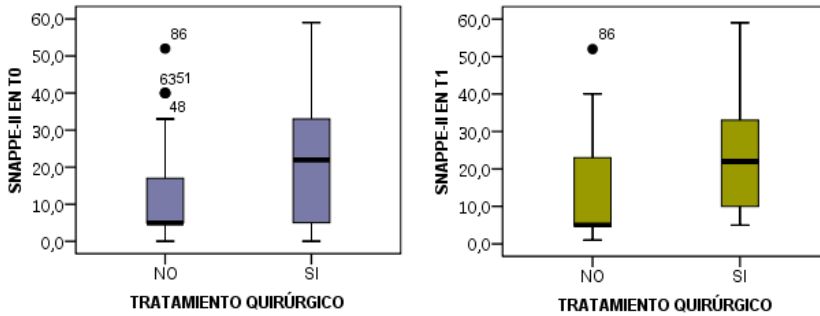


Las puntuaciones del SNAPPE-II entre el grupo M y el grupo Q en el momento del diagnóstico resultaron estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney=546,5;  $p=0,006$ ). El grupo M presentó una mediana de 5 ( $P_{25}=5$ ;  $P_{75}=17$ ) y el grupo Q obtuvo una mediana de 22 ( $P_{25}=5$ ;  $P_{75}=33$ ).

Al comparar las puntuaciones del SNAPPE-II entre el grupo M y el grupo Q en el momento T<sub>1</sub> también se observaron diferencias significativas (U de Mann-Whitney=426;  $p=0,004$ ). La mediana del SNAPPE-II del grupo M fue 5 ( $P_{25}=5$ ;  $P_{75}=23$ ) y en el grupo Q fue 22 ( $P_{25}=10$ ;  $P_{75}=33$ ).

En la figura 18 se muestran los valores del SNAPPE-II en los grupos M y Q, tanto en T<sub>0</sub> como en T<sub>1</sub>.

**Figura 18.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del SNAPPE-II de los grupos M y Q en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.



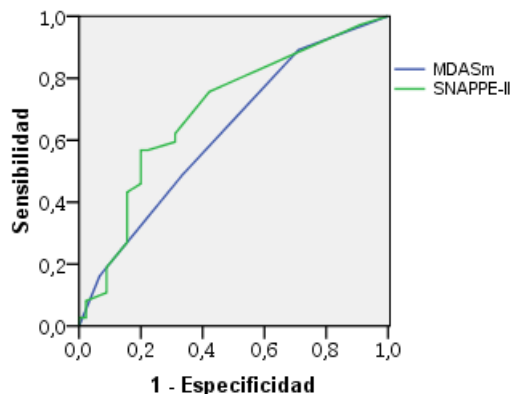
## 2.2. Rendimiento diagnóstico de los índices MDASm y SNAPPE-II. Hospital La Fe.

El rendimiento diagnóstico del índice SNAPPE-II y del MDASm para predecir el tratamiento quirúrgico de los pacientes con ECN se calculó mediante el área bajo la curva ROC. Este procedimiento se utilizó en el momento  $T_0$  y  $T_1$ . Los resultados obtenidos en el momento del diagnóstico aparecen en la tabla 30.

**Tabla 30.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.

Índice	Área bajo la curva	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	Significación (p)
MDASm	0,63	0,06	0,51-0,75	0,048
SNAPPE-II	0,67	0,06	0,55-0,79	0,008

**Figura 19.** Curvas ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital La Fe.



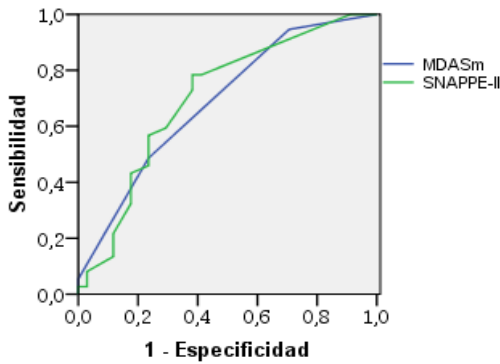
Ambos índices presentaron un rendimiento diagnóstico estadísticamente significativo, aunque de valor moderado en  $T_0$ . La comparación de sus correspondientes curvas ROC se realizó mediante la prueba de Hanley y McNeil. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el rendimiento diagnóstico del MDASm y el SNAPPE-II en  $T_0$  ( $\chi^2= 1,02$ ;  $p=0,31$ ). La comparación gráfica de las curvas se representa en la figura 19.

En el momento  $T_1$  el MDASm y el índice SNAPPE-II mejoraron ligeramente su rendimiento diagnóstico como predictor de tratamiento quirúrgico, Sin embargo, su capacidad para diferenciar qué pacientes necesitarían cirugía no resultó ser lo suficientemente buena, con resultados del área bajo la curva ROC por debajo del 80%, como se aprecia en la tabla 31 y la figura 20:

**Tabla 31.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.

<i>Índice</i>	<i>Área bajo la curva</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>MDAS</i>	0,69	0,07	0,56-0,81	0,01
<i>SNAPPE-II</i>	0,70	0,06	0,58-0,83	0,003

**Figura 20.** Curvas ROC del MDASm y el SNAPPE-II en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.



Al igual que en el momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el área bajo la curva ROC determinada por el MDASm y el área bajo la curva ROC obtenida por el SNAPPE-II ( $\chi^2=0,002$ ;  $p=0,97$ ).

## **Obtención de un modelo predictivo de tratamiento quirúrgico. Hospital La Fe.**

### *1. Análisis univariante.*

Se estudió la relación de cada una de las variables de los índices MDASm y SNAPPE-II registradas en el momento  $T_0$  y el resultado “tratamiento quirúrgico”. Además, se estudiaron las variables *exceso de bases* (debido al resultado significativo en la comparación de los grupos) y la variable *ratio Saturación de  $O_2/FiO_2$  (ratio  $SatO_2/FiO_2$ )*.

Todas estas variables se estudiaron de dos formas:

En primer lugar, considerando a todos los individuos de la muestra del Hospital La Fe (un total de 89 casos). El resultado aparece en la tabla 32:

**Tabla 32.** Resultado del análisis univariante en toda la muestra (89 pacientes). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Diuresis</i>	0,004
<i>Ratio PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	0,109
<i>Ratio SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	0,004
<i>Tensión arterial media</i>	0,001
<i>Temperatura</i>	0,022
<i>pH</i>	0,02
<i>Exceso de bases</i>	0,049
<i>Sodio</i>	0,152
<i>Bacteriemia</i>	0,787
<i>Convulsiones</i>	0,557
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	0,375
<i>Plaquetas</i>	0,172
<i>Peso</i>	0,003
<i>Apgar 1</i>	0,997
<i>Apgar 5</i>	0,963
<i>Neutrófilos absolutos</i>	0,133

*P<sub>3</sub>: Percentil 3*

En segundo lugar, para minimizar las pérdidas de información, se excluyeron aquellos pacientes que presentaron datos desconocidos (“missing”) en alguna de las variables estudiadas. Esto ocurrió en 6 pacientes, por tanto, este segundo análisis bivariable se realizó sobre una muestra de 83 casos. El resultado de este procedimiento se muestra en la Tabla 33:

## Resultados

---

**Tabla 33.** Resultado del análisis univariante sin pérdidas de información (muestra de 83 pacientes sin datos desconocidos en las variables analizadas). Hospital La Fe.

<i>Variable</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Diuresis</i>	0,012
<i>Ratio PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	0,108
<i>Ratio SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	0,01
<i>Tensión arterial media</i>	0,002
<i>Temperatura</i>	0,03
<i>pH</i>	0,02
<i>Exceso de bases</i>	0,123
<i>Sodio</i>	0,187
<i>Bacteriemia</i>	0,96
<i>Convulsiones</i>	0,708
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	0,71
<i>Plaquetas</i>	0,179
<i>Peso</i>	0,003
<i>Apgar 1</i>	0,846
<i>Apgar 5</i>	0,644
<i>Neutrófilos absolutos</i>	0,159

*P<sub>3</sub>: Percentil 3*

Las variables que fueron elegidas para el estudio multivariante presentaron una significación menor que 0,2. Teniendo esto en cuenta, no existieron diferencias entre las dos muestras analizadas mediante el estudio univariante. Tanto en la muestra con los 89 pacientes como en la muestra sin pérdidas de información (83 pacientes) las variables con  $p < 0,2$  resultaron ser las mismas: diuresis, ratio PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ratio SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, tensión arterial media, temperatura, pH, exceso de bases, sodio, plaquetas, peso y neutrófilos absolutos



A partir de este momento la variable *ratio SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>* (ratio saturación de O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) fue incluida en el estudio sustituyendo a la variable *ratio PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>* por dos motivos:

- La variable SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> obtuvo en el análisis univariante un mejor resultado que PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p=0,004 vs. p=0,109). Al ser dos variables que ofrecen una información semejante se escogió aquella con una significación mayor en la muestra.
- Llegado el momento de generalizar el uso del modelo en la población general y, por tanto en otros hospitales, la variable SatO<sub>2</sub> (saturación transcutánea de O<sub>2</sub>) sería más fácil de registrar y menos invasiva.

## *2. Obtención de un modelo predictivo mediante regresión logística.*

Con los parámetros obtenidos en este primer paso (diuresis, ratio SatO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>, tensión arterial media, temperatura, pH, exceso de bases, sodio, plaquetas, peso y neutrófilos absolutos) se construyó un modelo predictivo mediante regresión logística múltiple. Para ello se realizó una selección de las posibles variables predictoras mediante el procedimiento de exclusión secuencial por pasos: las variables que se excluyeron fueron: exceso de bases, n° de plaquetas y peso.

Las variables que finalmente formaron parte del modelo predictivo fueron las siguientes: sodio, diuresis, tensión arterial media, temperatura, ratio Saturación O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. La variable sodio no alcanzó la significación estadística (p=0,404) pero fue incluida ya que aportaba estabilidad al modelo, mediante un incremento del

## Resultados

área bajo la curva ROC. En la tabla 34 se muestran los valores correspondientes a los parámetros de la regresión logística. El modelo predictivo que se obtuvo mediante este procedimiento se denominó Nuevo Modelo (NM).

**Tabla 34.** Variables incluídas en el modelo obtenido mediante regresión logística.

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Significación</i>	<i>OR</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>
<i>Sodio</i>	0,048	0,404	1,048	0,938-1,173
<i>Diuresis</i>	-0,889	0,003	0,411	0,228-0,741
<i>Tensión arterial media</i>	-0,085	0,006	0,918	0,865-0,975
<i>Temperatura</i>	-1,502	0,004	0,233	0,081-0,615
<i>SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	-1,168	0,046	0,311	0,099-0,977
<i>Constante</i>	152,219	0,004	1,47X10 <sup>-66</sup>	

Al considerar este modelo se obtuvo la siguiente ecuación de regresión logística, que permite calcular la probabilidad de observar la respuesta (Y=Tratamiento quirúrgico) a partir de los valores de las variables sodio, diuresis, tensión arterial media, temperatura, ratio saturación de O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:

$$Pr (Y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$Z = 152,219 + 0,048$  (*sodio*)  $- 0,889$  (*diuresis*)  $- 0,085$  (*tensión arterial media*)  $- 1,502$  (*temperatura*)  $- 1,168$  (*SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>*)

*3. Bondad del ajuste del modelo.*

La bondad del ajuste del modelo se describe en el anexo 3.

*4. Capacidad de discriminación del modelo.*

La capacidad de discriminación del modelo determina que este sea capaz de distinguir individualmente entre los sujetos que presentan un evento de aquellos que no lo presentan.

El área bajo la curva ROC del modelo fue de 0,87 (IC 95%=0,80-0,95); en el caso de que excluyera la variable *sodio* del modelo, esta área sería de 0.86 (IC 95%=0,78-0,94). Por ello se escogió finalmente el modelo con cinco variables predictivas entre las que se encontraba el sodio.

La especificidad del modelo para encontrar a pacientes que no necesitaron tratamiento quirúrgico fue del 82,2%.

La sensibilidad del modelo para seleccionar a aquellos pacientes con ECN que necesitaron tratamiento quirúrgico fue del 79,4%.

5. Evaluación del rendimiento diagnóstico del modelo. Hospital La Fe.

5.1. Puntuaciones del NM.

La puntuación derivada del modelo para cada paciente se obtiene multiplicando en cada individuo el valor de cada variable por el coeficiente B de la regresión y sumando los resultados.

Como se aprecia en la tabla 31 la mayoría de los coeficientes B presentaron signo negativo, con lo cual la puntuación final de todos los pacientes resultó negativa. Para facilitar la comprensión de las puntuaciones, se tomó el valor absoluto del resultado final en todos los pacientes. De esta forma, para calcular la puntuación definitiva del nuevo modelo (NM) en cada paciente se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación NM} = | 0,048 \times \text{sodio} - (0,889 \times \text{diuresis}) - (0,085 \times \text{tensión arterial media}) - (1,502 \times \text{temperatura}) - (1,168 \times \text{SatO}_2/\text{FiO}_2) |$$

Se realizó este cálculo en los pacientes de la muestra del Hospital La Fe tanto en el momento T<sub>0</sub> como T<sub>1</sub>. Los resultados aparecen reflejados en las tablas 35, 36 y 37 y en la figura 21:

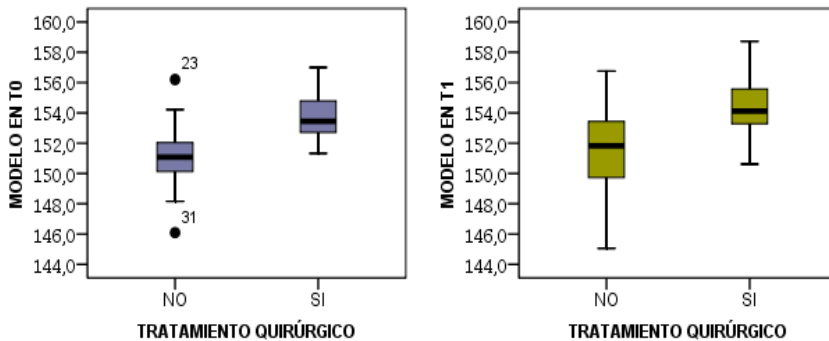
**Tabla 35.** Puntuación del NM del conjunto de la muestra en los momentos T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> (valor absoluto). Hospital La Fe.

	<i>Mediana</i>	<i>Percentil 25</i>	<i>Percentil 75</i>
<i>En T<sub>0</sub></i>	152,64	151,36	154,18
<i>En T<sub>1</sub></i>	153,29	151,23	154,96

**Tabla 36.** Comparación de las puntuaciones del NM (valor absoluto) entre el grupo M y el grupo Q en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital La Fe.

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	U de Mann-Whitney	Significación (p)
Grupo M	151,07	149,98	152,11	215,0	p<0,001
Grupo Q	153,45	152,64	154,79		

**Figura 21.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del NM (valor absoluto) de los grupos M y Q en T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital La Fe.



**Tabla 37.** Comparación de las puntuaciones del NM (valor absoluto) entre el grupo M y el grupo Q en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital La Fe.

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	U de Mann-Whitney	Significación (p)
Grupo M	151,84	149,44	153,59	264	p<0,001
Grupo Q	154,13	149,73	155,81		

## *Resultados*

---

De esta forma se comprobó que el modelo presentaba valores diferentes en los pacientes que necesitaron tratamiento quirúrgico y en aquellos que presentaron una buena evolución con tratamiento médico.

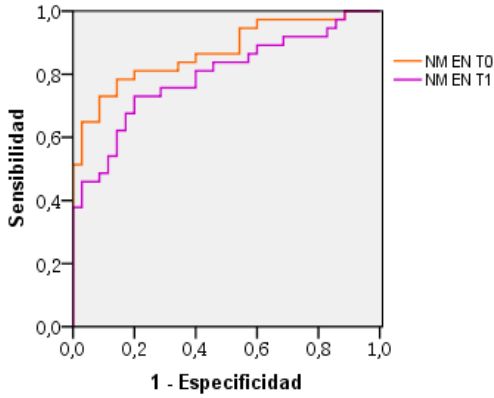
### *5.2. Rendimiento diagnóstico del NM. Hospital La Fe.*

El siguiente paso en la evaluación de una prueba diagnóstica consistió en estudiar el área bajo la curva ROC de la puntuación del NM en los momentos  $T_0$  y  $T_1$  para valorar su rendimiento diagnóstico. Los resultados se representan en la tabla 38 y la figura 22:

**Tabla 38.** Resultados del área bajo la curva ROC del NM en  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital La Fe.

<i>Índice</i>	<i>Area bajo la curva</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>NM en T0</i>	0,87	0,041	0,80-0,95	<0,001
<i>NM en T1</i>	0,80	0,053	0,70-0,90	<0,001

**Figura 22.** Curvas ROC del NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) y en el momento control ( $T_1$ ). Hospital La Fe.



El NM fue significativo en ambos momentos y, además su capacidad para diferenciar individualmente qué pacientes necesitaron cirugía resultó buena con áreas bajo la curva ROC de al menos el 80%.

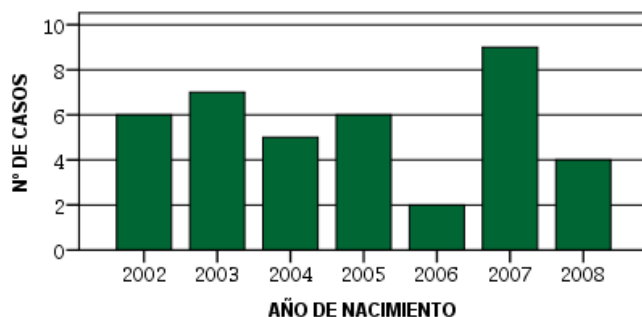
## **Validación del Nuevo Modelo: Estudio descriptivo de la muestra del Hospital de Cruces.**

Para realizar la validación del Nuevo Modelo se estudió una muestra de pacientes con ECN del Hospital de Cruces de Barakaldo (Vizcaya). El período de tiempo de estudio fue el mismo que el de la muestra del Hospital La Fe (figura 23); de este modo se evitan, en la medida de lo posible ya que se trata de dos centros diferentes, posibles sesgos por diferentes técnicas diagnósticas o medidas terapéuticas que pudiesen cambiar con el tiempo.

Se siguieron los mismos criterios de inclusión que en los pacientes del Hospital La Fe y únicamente se estudiaron los pacientes con un estadio de Bell IIa o superior.

Se incluyeron 39 pacientes del Hospital de Cruces.

**Figura 23.** Año del nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio. Hospital de Cruces.





1. Sexo. Hospital de Cruces.

El 51% de pacientes de la muestra fueron varones.

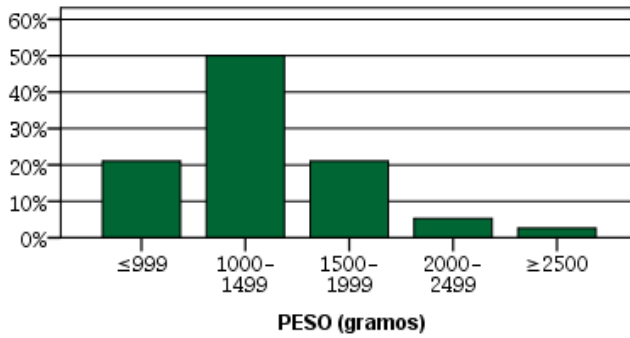
2. Edad gestacional, peso, puntuación de Apgar y edad en el momento del diagnóstico. Hospital de Cruces.

El peso al nacer, la edad gestacional, la puntuación de Apgar en el primer y el quinto minuto de vida y la edad en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla 39. La distribución de los pacientes según los grupos de peso y edad gestacional están representados en las figuras 24 y 25.

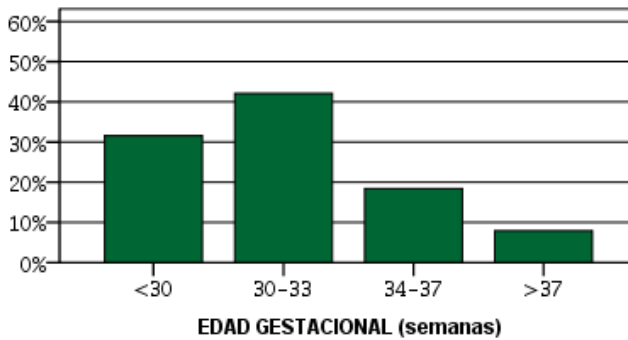
**Tabla 39.** Descripción de las variables peso, edad gestacional, Apgar 1 y Apgar 5. Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		25	75
<i>Peso (g)</i>	1370	1110	1580
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	30	28	34
<i>Apgar 1</i>	7	6	8
<i>Apgar 5</i>	9	8	10
<i>Edad en el diagnóstico (días)</i>	6	3	12

**Figura 24.** Distribución de los pacientes según el peso al nacer. Hospital de Cruces.



**Figura 25.** Distribución de los pacientes según la edad gestacional. Hospital de Cruces.



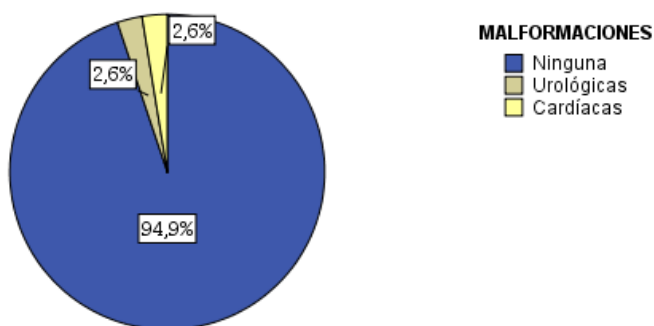
3. Tipo de alimentación. Hospital de Cruces.

El 59% de los pacientes recibieron alimentación mediante lactancia materna. La mediana del tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de la alimentación fue de 1 día ( $P_{25}=0$ ,  $P_{75}=2$ ).

4. Malformaciones. Hospital de Cruces.

El número de pacientes con malformaciones (excluyendo la persistencia del ductus arterioso persistente) fue de únicamente dos (figuras 26 y 27).

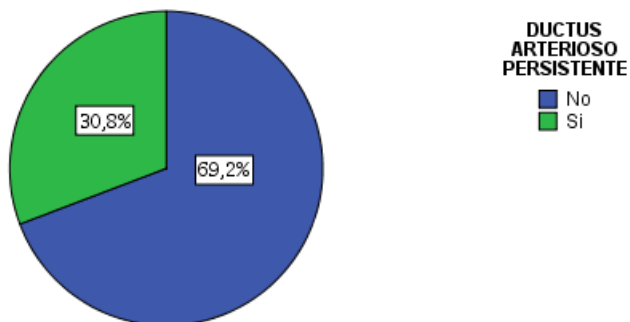
**Figura 26.** Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes con malformaciones. Hospital de Cruces.\*



\* El ductus arterioso persistente no aparece representado.

En la muestra de pacientes del Hospital de Cruces únicamente un paciente presentó una malformación cardíaca: canal auriculoventriculor y comunicación interauricular. Además un neonato presentó hidronefrosis.

**Figura 27.** Diagrama de sectores que muestra los pacientes con ductus arterioso persistente. Hospital de Cruces.



Doce pacientes presentaron persistencia del ductus arterioso tras el nacimiento. De ellos, diez recibieron tratamiento mediante ibuprofeno y uno de ellos fue intervenido por este motivo antes del diagnóstico de ECN.

##### *5. Hemorragia intraventricular. Hospital de Cruces.*

Un total de 7 pacientes (18%) presentaron hemorragia intraventricular. En 2 neonatos (28,6%) dicha hemorragia alcanzó el grado IV, en 1 paciente (14,2%) la HIV fue de grado II y en 4 casos (57,2%) solamente hubo una HIV grado I.

*6. Tratamientos previos al inicio de la ECN. Hospital de Cruces.*

*6.1. Administración de fármacos inotrópicos.*

Dos pacientes recibieron tratamiento mediante dopamina antes del diagnóstico de ECN y un paciente recibió digoxina. Únicamente se pudieron confirmar datos sobre esta variable en 28 individuos de la muestra por lo que el porcentaje de pacientes que recibieron fármacos inotrópicos fue de 10,7% (3 entre 28 casos).

*6.2. Necesidad de soporte ventilatorio.*

Veintitrés pacientes necesitaron soporte ventilatorio antes del diagnóstico de ECN. En 11 casos éste consistió en CPAP y en 12 se requirió SIMV o SIPPV (tabla 40).

**Tabla 40.** Pacientes que necesitaron ventilación mecánica antes de que se realizase el diagnóstico de ECN. Hospital de Cruces.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sin ventilación</i>	13	41
<i>Ventilación no-invasiva</i>	11	28,2
<i>Ventilación invasiva</i>	12	30,8
<i>Ventilación de alta frecuencia</i>	0	0
<i>Total</i>	36	100

*6.3. Transfusiones de concentrado de hematíes.*

Doce pacientes (30,8%) fueron transfundidos mediante concentrado de hematíes antes del diagnóstico de ECN. Un paciente recibió una transfusión en las 48 h previas al inicio de la ECN (tabla 41).

**Tabla 41.** Transfusiones de sangre previas al diagnóstico. Hospital de Cruces.

	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		25	75
<i>Número de transfusiones previas al diagnóstico</i>	0	0	0,25
<i>Volumen de concentrado de hematíes transfundido (mL)</i>	0	0	9
<i>Hematocrito en el momento del diagnóstico de ECN (%)</i>	34,1	30,1	44,1

*6.4 .Tratamiento con ibuprofeno.*

En 10 casos se administró tratamiento con ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso, según se muestra en la tabla 42.

**Tabla 42.** Administración de Ibuprofeno antes del diagnóstico de ECN. Hospital de Cruces.

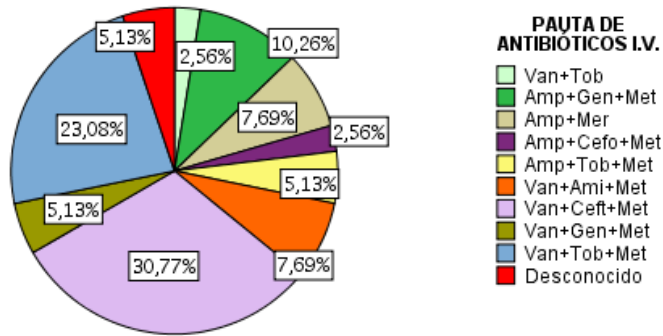
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Sin ibuprofeno</i>	29	74,3
<i>Con ibuprofeno</i>	10	25,7
<i>Total</i>	39	100

#### *6.5. Tratamiento antibiótico de la ECN.*

En el Hospital de Cruces existió una variabilidad mayor en el régimen de antibióticos intravenosos administrados para el tratamiento de la ECN ya que se utilizaron 9 pautas diferentes durante el período de estudio, como se refleja en la figura 28. No obstante en la mayoría de los casos la diferencia se produjo en el tipo de aminoglucósido empleado.

En 12 pacientes se utilizó Vancomicina + Ceftazidima + Metronidazol, en 9 se combinaron Vancomicina + Tobramicina + Metronidazol, en 4 casos Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol, en 3 neonatos Vancomicina + Amikacina + Metronidazol, en 3 casos Ampicilina + Meropenem, en 2 Ampicilina + Tobramicina + Metronidazol, en 2 enfermos Vancomicina + Gentamicina + Metronidazol, en uno Ampicilina + Cefotaxima + Metronidazol y en otro Vancomicina + Tobramicina. En dos pacientes no se pudieron recoger los datos exactos sobre el tratamiento antibiótico.

**Figura 28.** Antibióticos i.v. administrados en el tratamiento de la ECN. Hospital de Cruces.



Ami: Amikacina; Amp: Ampicilina; Cefo: Cefotaxima; Ceft: Ceftazidima; Gen: Gentamicina; Met: Metronidazol; Mer: Meropenem; Tob: Tobramicina; Van: Vancomicina.

*7. Comparación de las características de los pacientes de la muestra del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.*

Al comparar las características de los pacientes del Hospital de Cruces con los pacientes del Hospital La Fe se observaron diferencias estadísticamente significativas en edad en el momento del diagnóstico que resultó menor en la muestra del Hospital de Cruces, en el porcentaje de pacientes con cardiopatías congénitas, que fue mayor en el Hospital La Fe y en porcentaje de pacientes que necesitaron fármacos inotrópicos antes del diagnóstico, que también fue más alto en Hospital La Fe.



En las tablas 43 y 44 se muestran las características demográficas de los pacientes del Hospital La Fe y los pacientes del Hospital de Cruces:

**Tabla 43.** Comparación de las variables continuas de los pacientes del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Hospital La Fe (mediana)</i>	<i>Hospital de Cruces (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Peso</i>	1150	1370	1661	0,70
<i>Edad gestacional</i>	30	30	1585	0,43
<i>Apgar 1</i>	7	7	1569	0,86
<i>Apgar 5</i>	9	9	1568	0,84
<i>Edad en el momento del diagnóstico</i>	8	6	1442	0,041
<i>Hematocrito en el momento del diagnóstico</i>	37,5	34,1	331	0,81

**Tabla 44.** Comparación de las variables categóricas de los pacientes del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Hospital La Fe (%)</i>	<i>Hospital de Cruces (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Sexo masculino</i>	57	51	0,26	0,61
<i>Lactancia materna</i>	74	59	2,95	0,09
<i>Hemorragia intraventricular</i>	21	18	0,03	0,87
<i>Malformaciones cardíacas</i>	20,2	2,6	6,69	0,01*
<i>Ductus arterioso permeable</i>	34,8	30,8	0,20	0,65
<i>Ibuprofeno</i>	32,6	25,6	0,62	0,43
<i>Soprote ventilatorio previo al diagnóstico</i>	66,3	60	0,63	0,55
<i>Fármacos inotrópicos previos al diagnóstico</i>	29	10,7	2,98	0,08*
<i>Transfusión de concentrado de hematies previa al diagnóstico</i>	45	30,8	2,3	0,13
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	41,6	48,7	0,56	0,45
<i>Exitus</i>	18	20,5	0,11	0,74

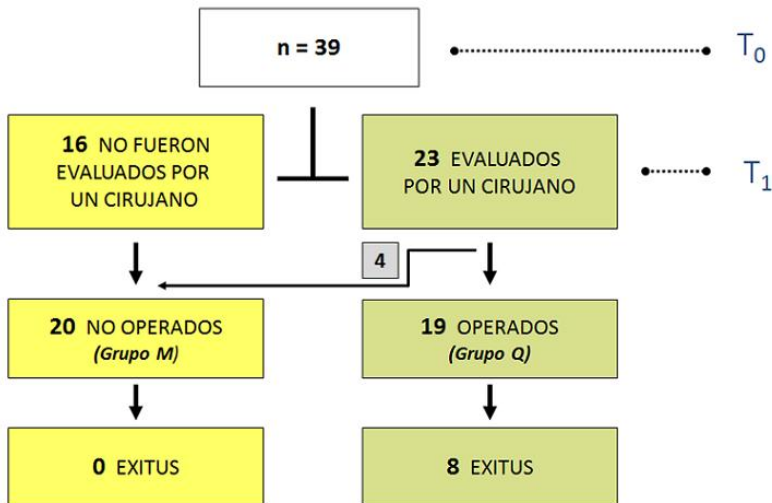
\*En las variables *Malformaciones cardíacas* y *Fármacos inotrópicos previos al diagnóstico* se obtuvo el p-valor mediante la prueba exacta de Fisher.

8. Manifestaciones clínicas, tratamiento quirúrgico y mortalidad. Hospital de Cruces.

8.1. Grupos de estudio y diagrama de flujo.

El diagrama de flujo de los pacientes del Hospital de Cruces que fueron incluidos en la investigación se muestra a continuación, en la figura 29.

**Figura 29.** Diagrama de flujo de los pacientes con ECN incluidos en el estudio. Hospital de Cruces.



Veintrés pacientes (58,9%) de la muestra del Hospital de Cruces fueron evaluados por un cirujano. De ellos, 19 fueron intervenidos quirúrgicamente (grupo Q'), lo que representa un 48,7% del total de la muestra y un 82,6% de los pacientes en los que se consideró el tratamiento quirúrgico. Los 16 pacientes en

los que no se solicitó la valoración por un cirujano y los 4 pacientes que no fueron intervenidos formaron el grupo M'.

No se produjeron muertes en los 90 días posteriores al diagnóstico en el grupo M'; ocho pacientes fallecieron después de ser operados (42,2% de los pacientes que formaron el grupo Q' y 20,5% del total de la muestra) dentro del período de 90 días tras el diagnóstico. Se produjo una muerte en el grupo Q' a los 102 días del diagnóstico de ECN: no se consideró que este exitus fuese consecuencia de la ECN.

### *8.2. Comparación de las características de los pacientes del grupo M' y el grupo Q'.*

Se compararon las características de los pacientes intervenidos quirúrgicamente y los no operados en la muestra del Hospital de Cruces.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo M' y el grupo Q' en el peso y la edad gestacional (al igual que en la muestra del Hospital La Fe) además de en la puntuación de Apgar en el primer minuto de vida y en el quinto minuto de vida (tabla 45).

A diferencia de los resultados obtenidos en la muestra del Hospital La Fe, no se encontraron diferencias en el porcentaje de malformaciones cardíacas, ductus arterioso, administración de ibuprofeno, fármacos inotrópicos o soporte ventilatorio (tabla 46).

**Tabla 45.** Comparación de las variables continuas entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M'</i> <i>(mediana)</i>	<i>Grupo Q'</i> <i>(mediana)</i>	<i>U de Mann-</i> <i>Whitney</i>	<i>Significaci</i> <i>ón (p)</i>
<i>Peso (g)</i>	1475	1180	93,5	0,007
<i>Edad gestacional</i> <i>(semanas)</i>	32	29	76	0,001
<i>Apgar 1</i>	8	6	76	0,006
<i>Apgar 5</i>	10	8	71,5	0,003
<i>Edad en el</i> <i>diagnóstico (días)</i>	6	7	187,5	0,94
<i>Nº de transfusiones</i> <i>antes del diagnóstico</i>	0	0	42,5	0,12
<i>Volumen total</i> <i>transfundido antes</i> <i>del diagnóstico (mL)</i>	0	0	38,5	0,17

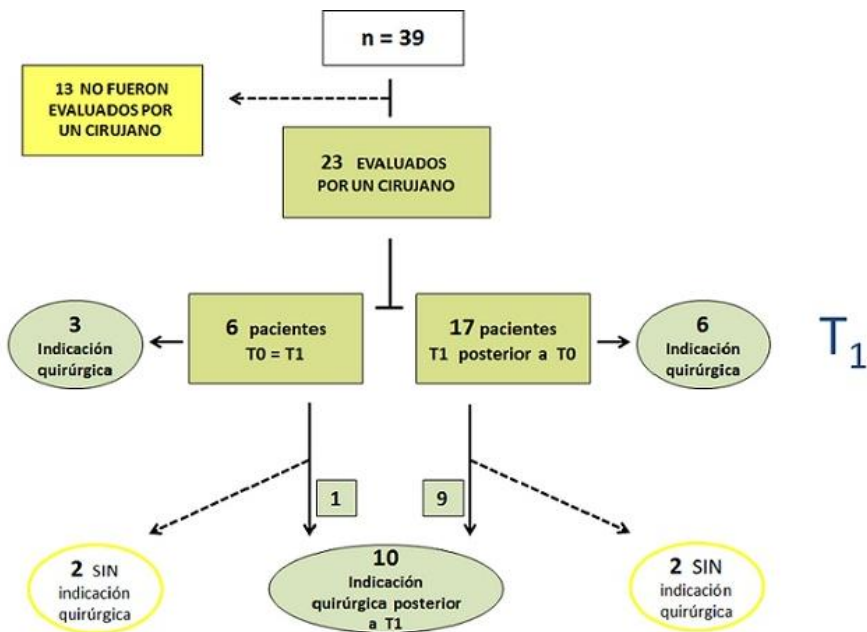
**Tabla 46.** Comparación de las variables demográficas entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M' (%)</i>	<i>Grupo Q' (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Malformaciones cardíacas mayores)</i>	0	5,3	1,08	0,49
<i>Ductus arterioso persistente</i>	20	42,1	2,24	0,18
<i>Administración previa de Ibuprofeno</i>	20	36,8	2	0,15
<i>Administración previa de inotrópicos</i>	0	15,8	3,4	0,11
<i>Necesidad de soporte ventilatorio previo</i>	50	77,8	3	0,16

### 8.3. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica.

En el diagrama de flujo de la figura 30 se representa el momento de la valoración quirúrgica y el momento de la indicación de tratamiento quirúrgico.

**Figura 30.** Diagrama de flujo representando el momento en que se indicó el tratamiento quirúrgico de la ECN. Hospital de Cruces.



En 17 casos la evaluación del caso por un cirujano se produjo después del diagnóstico (es decir, con  $T_0$  y  $T_1$  diferentes). De estos 17 pacientes se operaron 15: en 6 casos la indicación quirúrgica se realizó inmediatamente tras la

## Resultados

---

valoración quirúrgica y en 9 casos se continuó el tratamiento médico y posteriormente necesitó tratamiento quirúrgico.

En 6 pacientes la valoración quirúrgica se hizo nada más conocerse el diagnóstico de ECN ( $T_0 = T_1$ ). Tres de ellos fueron intervenidos quirúrgicamente después de la evaluación del caso por el cirujano y uno de ellos 24 horas después.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la intervención se muestra con detalle en la tabla 47.

**Tabla 47.** Tiempo hasta la valoración por un miembro del servicio de Cirugía Pediátrica y tiempo hasta la intervención quirúrgica. Hospital de Cruces.

<i>Variable tiempo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Percentiles</i>	
		25	75
<i>Tiempo desde el diagnóstico hasta la evaluación por un cirujano (días)</i>	1	0	1,75
<i>Tiempo desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica (días)</i>	2	0	2

### *8.4. Síntomas y signos. .*

En el momento del diagnóstico ( $T_0$ ) se registraron los síntomas y signos resumidos en la tabla 48 en los pacientes del grupo M' y el grupo Q'. Posteriormente, en el momento control ( $T_1$ ), estos mismos pacientes presentaron los síntomas y signos que aparecen en la tabla 49:



**Tabla 48.** Síntomas y signos de ECN en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ), en los pacientes del grupo M' y del grupo Q'. Hospital de Cruces.

<i>Síntomas y signos</i>	<i>Grupo M'</i> <i>(número y %)</i>	<i>Grupo Q'</i> <i>(número y %)</i>
<i>Vómitos o restos biliosos</i>	8 (40%)	7 (36,8%)
<i>Sangre microscópica en heces</i>	0	0
<i>Sangre macroscópica en heces</i>	10 (50%)	7 (36,8%)
<i>Bradycardia</i>	1 (5%)	2 (10,5%)
<i>Distensión abdominal</i>	10 (50%)	9 (47,3%)
<i>Defensa muscular en la palpación abdominal o eritema</i>	0	2 (10,5%)

**Tabla 49.** Síntomas y signos de ECN en el momento control ( $T_1$ ), en los pacientes del grupo M' y del grupo Q'. Hospital de Cruces.

<i>Síntomas y signos</i>	<i>Grupo M'</i> <i>(número y %)</i>	<i>Grupo Q'</i> <i>(número y %)</i>
<i>Vómitos o restos biliosos a través de una sonda nasogástrica</i>	5 (25%)	5 (26,3%)
<i>Sangre microscópica en heces</i>	2 (10%)	0
<i>Sangre macroscópica en heces</i>	2 (10%)	4 (21,1%)
<i>Bradycardia</i>	0	2 (10,5%)
<i>Distensión abdominal</i>	7 (35%)	6 (31,6%)
<i>Defensa muscular en la palpación abdominal o eritema</i>	1 (5%)	8 (42,1%)

*8.5. Hallazgos radiológicos.*

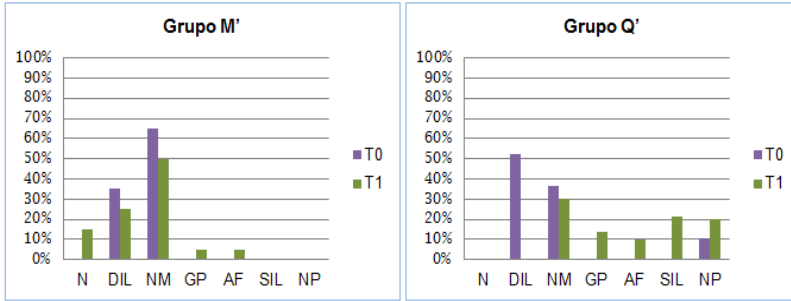
En el grupo M' se encontraron los siguientes hallazgos radiológicos en el momento del diagnóstico de la ECN: siete pacientes presentaron dilatación intestinal y 13 neumatosis intestinal.

Posteriormente, en el momento T<sub>1</sub>, en 3 casos desaparecieron los hallazgos radiológicos de ECN, 5 pacientes presentaron dilatación intestinal, en 10 se observó neumatosis, en 1 se encontró gas portal y un paciente presentó un asa intestinal fija respecto a la anterior radiografía. Este último paciente fue incluido en el estudio con el diagnóstico de ECN porque en la primera radiografía presentó dilatación intestinal y neumatosis (característica necesaria para su clasificación como estadio II de Bell y su participación en la investigación).

En el grupo Q' los hallazgos en T<sub>0</sub> fueron cualitativamente diferentes, ya que en 2 pacientes se observó neumoperitoneo en la primera radiografía realizada, 7 casos presentaron neumatosis y 10 pacientes dilatación intestinal. En el momento T<sub>1</sub> los hallazgos radiológicos fueron los siguientes: asa fija en 2 pacientes, gas portal en otros 2, neumoperitoneo en 5, líquido libre intraabdominal en 4 y neumatosis en 6.

En la figura 31 se puede ver la evolución radiológica de los pacientes de los grupos M' y Q' desde T<sub>0</sub> hasta el momento control T<sub>1</sub>.

**Figura 31.** Hallazgos radiológicos de los pacientes del grupo M' y del grupo Q' en T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital de Cruces.

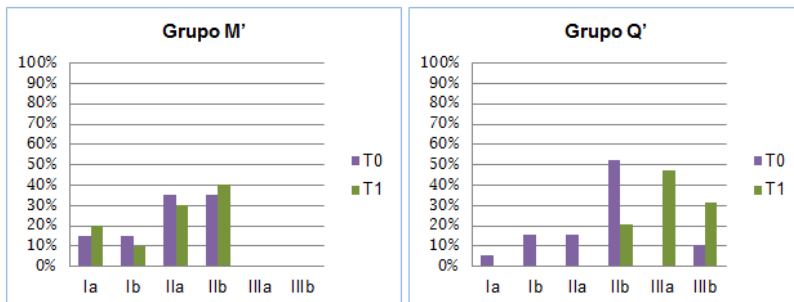


N: Normalidad; DIL: Dilatación intestinal; NM: Neumatosis intestinal; GP: Gas Portal; AF: Asa Fija; SIL: Silencio abdominal; NP: Neumoperitoneo

### 8.6. Estadio de Bell.

Desde el momento del diagnóstico hasta el momento control T<sub>1</sub>, a medida que evolucionaban los pacientes, se produjeron los cambios en el estadio de Bell que se reflejan en la figura 32.

**Figura 32.** Evolución del estadio de Bell de los pacientes del grupo M' y del grupo Q' entre T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>. Hospital de Cruces.



Las diferencias en el estadio de Bell entre los pacientes del grupo M' y del grupo Q' se muestran en la tabla 50.

**Tabla 50.** Comparación de los estadios de Bell de los grupos M' y Q'. Hospital de Cruces.

<i>Estadio de Bell</i>	$T_0$		$T_1$	
	<i>Grupo M'</i> ( <i>número y %</i> )	<i>Grupo Q'</i> ( <i>número y %</i> )	<i>Grupo M'</i> ( <i>número y %</i> )	<i>Grupo Q'</i> ( <i>número y %</i> )
<i>Ia</i>	3 (15%)	1 (5,25%)	4 (20%)	0
<i>Ib</i>	3 (15%)	3 (15,8%)	2 (10%)	0
<i>IIa</i>	7 (35%)	3 (15,8%)	6 (30%)	0
<i>IIb</i>	7 (35%)	10 (52,65%)	8 (40%)	4 (21%)
<i>IIIa</i>	0	0	0	9 (47,4%)
<i>IIIb</i>	0	2 (10,5)	0	6 (31,6%)

*8.6.1. Estadio de Bell máximo alcanzado durante el transcurso de la enfermedad..*

Se recogieron los datos para clasificar a los pacientes según el estadio de Bell de mayor gravedad alcanzado durante la evolución de la enfermedad, no solamente durante  $T_0$  y  $T_1$  (tabla 51).

**Tabla 51.** Máximo estadio de Bell alcanzado durante la evolución de la enfermedad. Hospital de Cruces.

<i>Estadio de Bell</i>	<i>Grupo M' (número y %)</i>	<i>Grupo Q' (número y %)</i>
<i>IIa</i>	10 (50%)	0
<i>IIb</i>	10 (50%)	4 (21%)
<i>IIIa</i>	0	9 (47%)
<i>IIIb</i>	0	6 (32%)

Al igual que en la muestra del Hospital La Fe, la probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico fue mayor cuanto más alto fuera el estadio de Bell (tabla 52):

**Tabla 52.** Pruebas de homogeneidad y de tendencia lineal respecto al estadio de Bell y el tratamiento quirúrgico. Hospital de Cruces.

	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Prueba de homogeneidad entre niveles</i>	23,86	<0,001
<i>Prueba de tendencia lineal</i>	23,91	<0,001

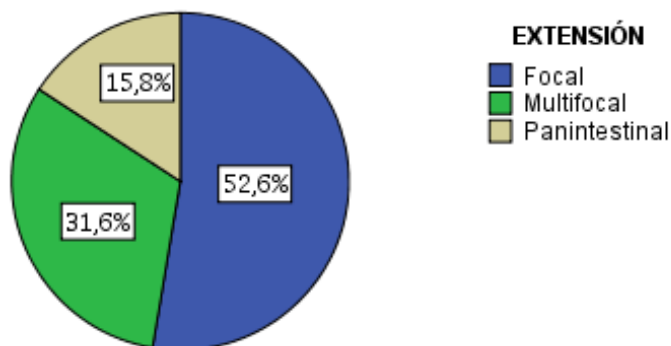
### *8.7. Hallazgos quirúrgicos.*

El hallazgo quirúrgico más frecuente en los 19 pacientes intervenidos fue la existencia de necrosis intestinal: en 9 casos sin perforación macroscópica

(47,4%) y en 6 con perforación (31,6%). Dos enfermos operados presentaron neumatosis intestinal con o sin isquemia de la pared (10,5%). En dos neonatos los hallazgos fueron de perforación intestinal aislada (10,5%).

Diez pacientes presentaron una afectación focal del tracto digestivo, en 6 casos se observó una localización multisegmentaria y en 3 la extensión de la ECN fue mayor y se consideró panintestinal (figura 33).

**Figura 33.** Extensión de la afectación intestinal en los pacientes del grupo Q'. Hospital de Cruces.



#### *8.8. Hallazgos histológicos y correlación con los hallazgos quirúrgicos.*

En 15 casos no se enviaron muestras al servicio de anatomía patológica ni se realizó el estudio de la necropsia. Por ello el diagnóstico final de ECN en estos pacientes se determinó según los parámetros clínicos y radiológicos (existencia de neumatosis o gas portal) y de la afectación intestinal durante la cirugía.

**Tabla 53.** Correlación entre hallazgos quirúrgicos y hallazgos histológicos de los pacientes del grupo Q'. Hospital de Cruces.

<i>Paciente</i>	<i>Hallazgos quirúrgicos</i>	<i>Hallazgos anatomo-patológicos</i>	<i>Diagnóstico</i>
1	Perforación	Úlcera que afecta a todas las capas intestinales con preservación de la arquitectura en el resto de la pieza	Perforación intestinal aislada
2	Perforación	-	Perforación intestinal aislada
3	Necrosis con perforación	-	ECN
4	Necrosis con perforación	Necrosis transmural con necrosis hemorrágica de la mucosa adyacente	ECN
5	Necrosis con perforación	-	ECN
6	Necrosis con perforación	-	ECN
7	Necrosis con perforación	-	ECN
8	Necrosis con perforación	Intensa necrosis transmural con infiltrado inflamatorio y zonas parcheadas con necrosis mucosa.	ECN
9	Necrosis	-	ECN
10	Necrosis	Necrosis completa de la mucosa con infiltrados inflamatorio transmural.	ECN
11	Necrosis	-	ECN
12	Necrosis	-	ECN
13	Necrosis	-	ECN
14	Necrosis	-	ECN

## Resultados

---

15	Necrosis	-	ECN
16	Necrosis	-	ECN
17	Necrosis	-	ECN
18	Neumatosis con isquemia	-	ECN
19	Neumatosis	-	ECN

### *8.9. Técnicas quirúrgicas.*

En un caso se realizó una sutura de la perforación intestinal y una anastomosis proximal de protección.

Once pacientes recibieron una ileostomía sin resección intestinal y en 3 ocasiones se realizó una ileostomía acompañada de la resección de las partes de intestino con gangrena.

En uno de los casos con necrosis masiva y perforación intestinal se utilizó la técnica de “patch and drain” con sutura primaria de las zonas perforadas y colocación de un drenaje intraabdominal. Tres pacientes con afectación extensa fueron operados mediante una laparotomía durante la cual únicamente se colocaron drenajes abdominales

### *8.10. Mortalidad.*

Se produjeron 9 exitus en la muestra de pacientes del Hospital de Cruces. Ocho de estos casos se consideraron secundarios a ECN ya que la supervivencia no alcanzó los 90 días tras el diagnóstico de la enfermedad.



Un paciente falleció 102 días después de la ECN tras ser intervenido quirúrgicamente (la operación se realizó a las 24 horas del diagnóstico). Tras la cirugía presentó una evolución satisfactoria en el postoperatorio, con tolerancia adecuada a la alimentación oral y desaparición de los síntomas; la causa del exitus fue una candidiasis con sepsis posterior. Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el curso clínico del paciente y el motivo del exitus se incluyó a este paciente entre los supervivientes a la ECN.

### **Validación del Nuevo Modelo: Rendimiento diagnóstico del NM en el Hospital de Cruces.**

#### *1. Variables de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces.*

Se recogieron los datos correspondientes a las variables necesarias para calcular el índice Nuevo Modelo (NM), obtenido previamente mediante regresión logística a partir de los datos de la muestra del Hospital La Fe, el MDASm, y el SNAPPE-II.

En la tabla 54 se resumen los valores de los parámetros de tipo continuo correspondientes al momento del diagnóstico en el grupo M' y Q'.

**Tabla 54.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M' (mediana)</i>	<i>Grupo Q' (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Plaquetas</i>	194000	165000	139	0,47
<i>Leucocitos</i>	8300	7900	160	0,96
<i>Neutrófilos</i>	3657	3008	161	0,98
<i>pH</i>	7,36	7,29	54	<0,01
<i>Exceso de bases</i>	-2	-4	113	0,13
<i>Sodio</i>	135	133,3	116	0,06
<i>Tensión arterial sistólica</i>	70,5	67	144	0,29
<i>Tensión arterial diastólica</i>	40,5	37	164	0,64
<i>Temperatura</i>	36,5	37	142	0,25
<i>PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	2,4	1,9	80	0,016
<i>Saturación O<sub>2</sub></i>	97,5	96	100	0,01
<i>Diuresis</i>	2,7	1,8	97,5	0,02

**Tabla 55.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>). Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M' (%)</i>	<i>Grupo Q' (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	5	15,8	1,23	0,34
<i>Convulsiones</i>	5,9	0	1,03	1
<i>Bacteriemia</i>	35	42,1	0,21	0,65

*P<sub>3</sub>: Percentil 3*

**Tabla 56.** Variables clínicas y de laboratorio cuantitativas obtenidas en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M' (mediana)</i>	<i>Grupo Q' (mediana)</i>	<i>U de Mann-Whitney</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>Plaquetas</i>	147500	124000	159	0,38
<i>Leucocitos</i>	8250	7700	154	0,31
<i>Neutrófilos</i>	3405	2301	159	0,4
<i>pH</i>	7,33	7,29	81,5	0,01
<i>Exceso de bases</i>	-2,1	-4	85	0,02
<i>Sodio</i>	136	134	94,5	0,01
<i>Tensión arterial sistólica</i>	67,5	65	152,5	0,29
<i>Tensión arterial diastólica</i>	43,5	41	154,5	0,32
<i>Temperatura</i>	36,6	36,5	167,5	0,52
<i>PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	2,3	1,8	64,5	0,003
<i>Saturación O<sub>2</sub></i>	97	96	82	0,02
<i>Diuresis</i>	2,6	1,6	88	0,02

**Tabla 57.** Variables clínicas y de laboratorio categóricas obtenidas en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

<i>Variable</i>	<i>Grupo M' (%)</i>	<i>Grupo Q' (%)</i>	$\chi^2$	<i>Significación (p)</i>
<i>Pequeño para edad gestacional (&lt;P<sub>3</sub>)</i>	5	15,8	1,23	0,34
<i>Convulsiones</i>	5,9	0	1,03	1
<i>Bacteriemia</i>	35,5	42,1	0,21	0,65

*P<sub>3</sub>: Percentil 3*

2. Puntuaciones de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces.

Se calcularon las puntuaciones de los tres índices:

Se calculó la puntuación del NM multiplicando el valor de cada variable por el coeficiente B de la regresión (tabla 34) y se transformó en valor absoluto.

Se calcularon las puntuaciones del SNAPPE-II y del MDASm según las puntuaciones de las tablas 6 y 7 respectivamente.

A continuación se muestra una tabla con la evolución de los tres índices (NM, MDASm y SNAPPE-II) desde el momento  $T_0$  a  $T_1$  (tabla 58).

**Tabla 58.** Puntuación del NM (valor absoluto), MDASm y SNAPPE-II del conjunto de la muestra en los momentos  $T_0$  y  $T_1$ . Hospital de Cruces.

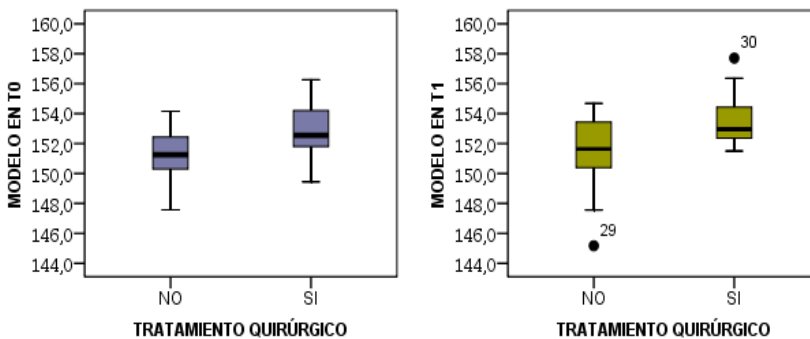
<i>Índice</i>	<i>Medida</i>	$T_0$	$T_1$
<i>NM</i>	Mediana	152,1	152,7
	Percentil 25	150,4	151,5
	Percentil 75	153,8	154
<i>MDASm</i>	Mediana	1	1
	Percentil 25	1	1
	Percentil 75	2	2
<i>SNAPPE-II</i>	Mediana	5	5
	Percentil 25	5	5
	Percentil 75	15	15

2.1. Comparación de las puntuaciones del NM, MDASm y SNAPPE-II entre el grupo M' y el grupo Q'. Hospital de Cruces.

En el momento del diagnóstico la puntuación del NM expresada como valor absoluto resultó significativamente mayor en el grupo Q' con una mediana de 152,6 mientras que en el grupo M' la mediana fue 151,3 (U de Mann-Whitney=84; p=0,032).

En el momento control la puntuación del NM también fue estadísticamente diferente en el grupo de pacientes no operados y en los intervenidos quirúrgicamente: en T<sub>1</sub> la mediana del grupo Q' fue igual a 153 y en el grupo M' igual a 151,6 (U de Mann-Whitney=78; p=0,01). Las puntuaciones del NM en T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> se representan en la figura 34.

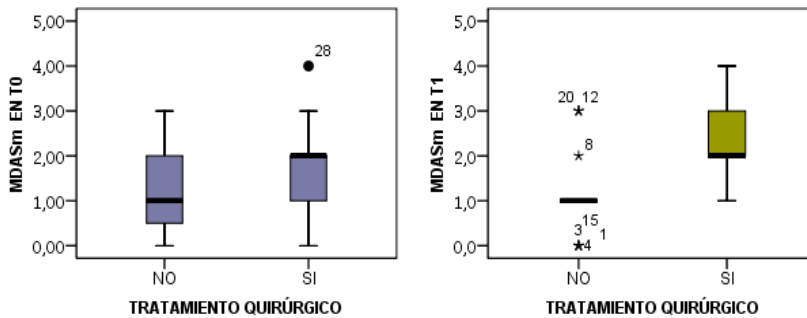
**Figura 34.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del NM de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.



El MDASm no presentó diferencias significativas entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente y los no operados en T<sub>0</sub>. La mediana en el grupo M' fue 1 mientras que en el grupo Q' fue 2 (U de Mann-Whitney=139; p=0,13). Posteriormente, en el momento control, sí se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos M' y Q': en T<sub>1</sub> la mediana del MDASm en los no intervenidos fue igual a 1 y en los enfermos que necesitaron tratamiento quirúrgico igual a 2 (U de Mann-Whitney=80,5; p=0,02).

La comparación entre los grupos M' y Q' se representa gráficamente en la figura 35.

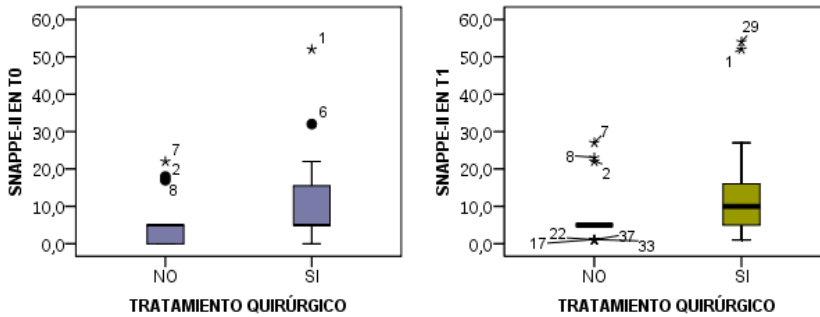
**Figura 35.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del MDASm de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.



Los resultados del SNAPPE-II en los grupos M' y Q' se resumen en la figura 36. Las puntuaciones no resultaron estadísticamente diferentes en T<sub>0</sub>. La mediana en ambos grupos fue igual a 5 (U de Mann-Whitney=88; p=0,06).

En el momento control, por el contrario, sí se produjeron diferencias: la mediana del SNAPPE-II en M' fue igual a 5 y en Q' igual a 10 (U de Mann-Whitney=95; p=0,045).

**Figura 36.** Gráficos (“Box-plot”) que describen las puntuaciones del SNAPPE-II de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (T<sub>0</sub>) y en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.



*2.2. Rendimiento diagnóstico de los índices NM, MDASm y SNAPPE-II. Hospital de Cruces.*

*2.2.1. Rendimiento diagnóstico del NM.*

En primer lugar se estudió el rendimiento diagnóstico del NM para intentar su validación externa con la muestra de pacientes del Hospital de Cruces:

El área bajo la curva ROC del NM en el momento  $T_0$  fue estadísticamente significativa, con un valor de 0,71 y un intervalo de confianza del 95% = 0,54-0,88.

En el momento control  $T_1$  el rendimiento diagnóstico del NM resultó mayor que en el momento del diagnóstico, con un área bajo la curva ROC de 0,74 y un intervalo de confianza del 95% = 0,58-0,91.

*2.2.2. Comparación del rendimiento diagnóstico del NM, MDASm y SNAPPE-II.*

Se estimó también el rendimiento diagnóstico del MDASm y del SNAPPE-II en los pacientes del Hospital de Cruces para realizar comparaciones con el NM y valorar si éste, como combinación del MDASm y el SNAPPE-II, ofrecía un rendimiento diagnóstico superior.

Los resultados derivados de las curvas ROC de los tres índices (MDASm, SNAPPE-II y NM) calculados en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla 59. La representación gráfica de las curvas ROC aparece en la figura 37.



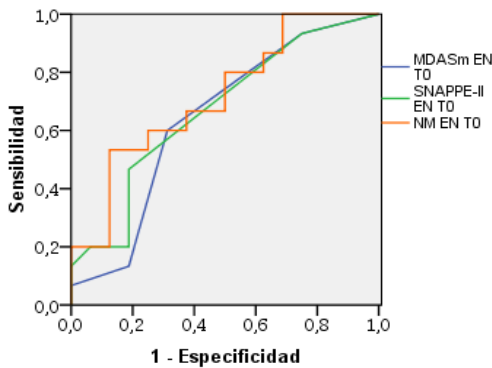
**Tabla 59.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital de Cruces.

<i>Índice</i>	<i>Area bajo la curva</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>MDASm</i>	0,66	0,098	0,46-0,84	0,14
<i>SNAPPE-II</i>	0,68	0,094	0,49-0,86	0,08
<i>NM</i>	0,71	0,088	0,54-0,88	0,03

El MDASm y el SNAPPE-II no resultaron significativos en el momento del diagnóstico ya que su intervalo de confianza incluyó al 0,5.

Por este motivo, no se procedió a comparar las curvas ROC en  $T_0$ : el único índice con significación estadística en el momento  $T_0$  fue el NM.

**Figura 37.** Curvas ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). Hospital de Cruces.



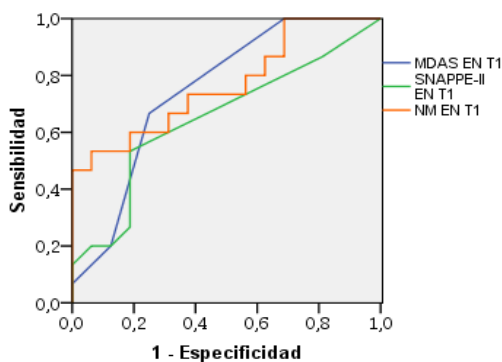
En el momento T<sub>1</sub> los tres índices presentaron curvas ROC estadísticamente significativas, como se observa en la tabla 60.

La prueba de Hanley y McNeil no reveló diferencias en el análisis global de las tres curvas ( $\chi^2=1,03$ ;  $p=0,30$ ). En la figura 38 se muestra gráficamente el área bajo la curva ROC correspondiente a cada índice.

**Tabla 60.** Resultados del área bajo la curva ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.

<i>Índice</i>	<i>Area bajo la curva</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>	<i>Significación (p)</i>
<i>MDASm</i>	0,72	0,082	0,56-0,89	0,02
<i>SNAPPE-II</i>	0,69	0,093	0,51-0,87	0,06
<i>NM</i>	0,74	0,085	0,58-0,91	0,01

**Figura 38.** Curvas ROC del MDASm, SNAPPE-II y NM en el momento control (T<sub>1</sub>). Hospital de Cruces.



## **V.2. DISCUSIÓN.**

El momento de realizar una intervención quirúrgica en pacientes con ECN continúa siendo un reto en el campo de la cirugía pediátrica a pesar de los avances en las pruebas diagnósticas de imagen y de laboratorio.

El porcentaje de mortalidad, como se ha descrito previamente, se encuentra entre el 20% y el 40% de los pacientes afectados. La mayoría de pacientes que fallecen lo hacen tras recibir tratamiento quirúrgico <sup>45, 113</sup>.

Por otra parte, una de las consecuencias más importantes de la ECN es el síndrome de intestino corto (SIC) debido a su gravedad. Éste se produce debido a una necrosis extensa de intestino delgado que obliga a su resección quirúrgica. En una publicación de Thyoka el 3% de los supervivientes de ECN presentaron previamente afectación panintestinal con un riesgo elevado de desarrollar SIC y el 32% presentaron una afectación multifocal <sup>60</sup>. Ricketts estableció que aproximadamente el 8% de supervivientes desarrollaron SIC después de una ECN <sup>114</sup>.

Además de los riesgos derivados de realizar un tratamiento quirúrgico tardío de la ECN hay que tener en cuenta que las intervenciones quirúrgicas en neonatos con ECN presentan una morbilidad considerable, por lo cual no se debe someter a estos pacientes a procedimientos invasivos innecesarios. Esta morbilidad es una consecuencia de la situación clínica de los enfermos con ECN, que

generalmente presentan patologías secundarias a su inmadurez, y a la propia intervención quirúrgica. En los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica por ECN el riesgo de hemorragia está incrementado debido a la trombocitopenia y las alteraciones de la coagulación. Dentro de este apartado debe mencionarse la posibilidad de hemorragia hepática durante una laparotomía. Se han publicado series de casos en pacientes prematuros que necesitan una operación quirúrgica abdominal por ECN u otras causas y se ha estimado que esta complicación puede aparecer en un 6% de los casos, con una mortalidad de aproximadamente el 45% <sup>115-118</sup>.

La temperatura de los neonatos se ve claramente afectada (con descenso de unos 2°C respecto a la temperatura basal) durante las laparotomías; esto dificulta el procedimiento anestésico e incrementa la necesidad de transfusiones de concentrado de hematíes <sup>119-121</sup>.

Entre las complicaciones derivadas de las técnicas quirúrgicas para la ECN se han descrito la obstrucción intestinal, la dehiscencia de la sutura (cuando se ha realizado una anastomosis primaria), la infección de la herida quirúrgica, la estenosis intestinal, el absceso intraabdominal, las fístulas enterocutáneas y diferentes alteraciones debidas a la realización de ostomías de derivación intestinal (prolapso, hernia paraestomal, estenosis de la ostomía, fístula). La frecuencia de estos efectos secundarios es variable: entre un 42% y un 68% para las complicaciones derivadas del estoma, un 5,3% para la aparición de abscesos intraabdominales, un 7,9% para las dehiscencias de herida y un 10,5% para la aparición de estenosis intestinales <sup>45, 122-124</sup>.

La alternativa a la cirugía abierta (drenaje peritoneal) tampoco está exenta de complicaciones, algunas de las cuales son comunes a la laparotomía. Al utilizar la técnica del drenaje peritoneal aparecen abscesos intraabdominales en el 6,3% de los casos y estenosis intestinales en el 10% <sup>45</sup>. La necesidad de una laparotomía de rescate tras la inserción de un drenaje peritoneal es variable ya que no hay criterios establecidos y, por tanto, depende del médico responsable del paciente: el porcentaje de laparotomías después del tratamiento mediante drenaje peritoneal va desde el 74% obtenido en el ensayo clínico europeo de Rees (con indicaciones poco restrictivas para la realización de la laparotomía de rescate) hasta el 9% del ensayo clínico americano de Moss (en el cual simplemente se autorizaba pero no se animaba a realizar una laparotomía de rescate) <sup>90,91</sup>.

Podría resumirse lo expuesto anteriormente estableciendo que, de forma ideal, el tratamiento quirúrgico en pacientes con ECN no debe posponerse en el tiempo ya que las consecuencias pueden ser irreversibles.

El propósito fundamental de esta investigación fue determinar qué pacientes deben recibir tratamiento quirúrgico durante la evolución de la ECN. Para ello se estudiaron dos índices clínicos creados previamente y se calculó un modelo mediante regresión logística que fue evaluado posteriormente. La metodología utilizada fue la correspondiente a los estudios sobre pruebas diagnósticas; éstas, además de clasificar a los individuos como “enfermos” o “sanos” pueden estar orientadas a estimar la severidad de una enfermedad o a monitorizar su evolución.

Para evaluar los índices clínicos se estudió el rendimiento diagnóstico de los mismos (MDASm, SNAPPE-II y Nuevo Modelo), lo que se hizo mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristics). Estas curvas son uno de los métodos para medir la precisión de las pruebas diagnósticas y sus utilidades principales son:

- Conocer el poder de discriminación de una prueba: las curvas ROC ofrecen una medida global de la capacidad de una prueba para distinguir a enfermos y a sanos; es decir, la probabilidad de que ante un individuo enfermo y uno sano la prueba los clasifique correctamente.
- Realizar comparaciones entre pruebas diagnósticas.

La interpretación de estas curvas debe realizarse en función del área que queda bajo las mismas. Si el área bajo la curva o su intervalo de confianza toma el valor de 0,5 la prueba carecerá de significación estadística. En caso de que el área bajo la curva sea mayor que 0,5 la prueba será útil (discriminará entre enfermos y no enfermos) pero debe tenerse en cuenta su valor ya que se han establecido niveles para clasificar a las pruebas diagnósticas <sup>125-127</sup>:

- Un área bajo la curva ROC entre 0,5 y 0,8 indica una baja exactitud de la prueba, cuyo rendimiento diagnóstico es pobre o regular. Cuanto más próximo esté su valor a 0,8, más útil puede resultar la prueba para ciertos propósitos, pero no como método de diagnóstico definitivo.
- Una prueba diagnóstica se considera buena cuando el área bajo la curva ROC es igual o superior a 0,8.

- Cuando el área bajo la curva ROC es igual a 0,9 o mayor, la prueba se considera excelente.
- Si el área bajo la curva es igual a 1 indica una discriminación perfecta.

*Pacientes incluidos en la investigación.*

Los pacientes utilizados para el trabajo fueron diagnosticados de ECN por un facultativo especialista del servicio de Neonatología o de la UCIN y se excluyeron, como se ha expuesto previamente, aquellos neonatos que únicamente alcanzaron un estadio I de Bell durante el curso de la enfermedad.

Los motivos para utilizar este criterio de exclusión fueron los siguientes:

1. El estadio I de Bell se define actualmente como una ECN no confirmada o “sospecha de ECN”. Normalmente se considera que en la evaluación de una prueba diagnóstica deben incluirse todos los estadios de la enfermedad <sup>128, 129</sup>; sin embargo en esta investigación los índices clínicos no pretendían diagnosticar la enfermedad, sino determinar el tratamiento quirúrgico de la ECN. Los pacientes con estadios sin ECN confirmada podrían presentar otras patologías diferentes a la enterocolitis que no necesitaran tratamiento quirúrgico por lo que no participaron en el estudio.
2. Al estudiar dos grupos de pacientes de hospitales diferentes, la inclusión de pacientes con estadio I de Bell podría suponer un problema al generar muestras que no fuesen homogéneas. El estadio I de Bell es un

diagnóstico que puede presentar un componente subjetivo (los pacientes con dilatación intestinal y sangre microscópica en heces pueden ser diagnosticados como ECN, infección intestinal o procesos alérgicos si no se realizan más pruebas diagnósticas o aparecen más síntomas). Este diagnóstico, muchas veces subjetivo, de enfermos como estadio I de Bell que no avanzan a fases más avanzadas de la ECN podría provocar grupos de pacientes ligeramente diferentes. Sin embargo, para clasificar a los pacientes dentro de los estadios II y III de Bell se requieren signos objetivos (neumatosis, gas portal o neumoperitoneo) con lo cual el diagnóstico es más homogéneo aunque se realice en muestras de diferentes centros hospitalarios. Puesto que la aplicabilidad de una prueba diagnóstica en un ámbito o muestra externa requiere que la definición de enfermedad sea constante se retiraron del estudio los enfermos con estadio I de Bell <sup>129, 130</sup>.

Los pacientes con ECN que recibieron tratamiento quirúrgico mediante drenaje peritoneal no fueron considerados para el trabajo debido a que con esta modalidad de abordaje terapéutico no es posible confirmar el diagnóstico de ECN en los casos que antes no presentaron signos patognomónicos. Por otra parte, al no poder comprobar visualmente el tipo de afectación intestinal la pertinencia del tratamiento quirúrgico tampoco podía establecerse con una completa seguridad en los enfermos sin neumoperitoneo, lo que apoyaba la decisión de excluir aquellos casos tratados con drenaje.



Se retiraron de la investigación los prematuros con una sospecha clínica muy evidente de perforación intestinal aislada (menores de 1000 g, con un tratamiento previo mediante ibuprofeno o corticoides en el período postnatal, con aparición brusca de neumoperitoneo sin alteraciones clínicas previas) diagnosticada de tal modo antes del tratamiento quirúrgico y confirmada durante la laparotomía exploradora. Sin embargo aquellos pacientes cuyas características clínicas no permitían una diferenciación entre ECN y perforación aislada sí fueron considerados en el estudio.

Los enfermos con perforaciones intestinales secundarias a enfermedad de Hirschsprung también fueron excluidos ya que el origen de estas perforaciones es claramente diferente al de la ECN.

Aunque no es característico, la ECN puede aparecer en recién nacidos a término<sup>6, 131, 132</sup>. Por ello, en este trabajo participaron neonatos de cualquier peso y edad gestacional. El objetivo de esta medida fue que la muestra representara todo el espectro de pacientes que se encuentra en la práctica clínica habitual.

#### *Validación externa.*

Con esta investigación se pretendió validar un índice predictivo de cirugía para pacientes con ECN (el MDASm, el SNAPPE-II o el NM). Las pruebas diagnósticas, incluso las creadas mediante investigaciones perfectamente estructuradas, pueden presentar un rendimiento diagnóstico diferente cuando se aplican en la práctica clínica en distintos medios. Todo modelo de predicción,

especialmente si se ha obtenido mediante un análisis multivariante, ha de ser validado para poder generalizar sus resultados <sup>130</sup>.

Existen dos modos para realizar esta validación. La validación interna utiliza diferentes técnicas estadísticas en la misma muestra que generó el modelo para probar sus conclusiones. Según Knottnerus la validación interna utilizando un único grupo de pacientes no es una verdadera validación sino que simplemente constituye una exploración aproximada sobre la prueba diagnóstica; por ello es aconsejable realizar una validación externa en una o varias muestras independientes pero clínicamente similares <sup>133</sup>. En este caso se decidió utilizar una nueva muestra de pacientes del Hospital de Cruces para comprobar si los resultados obtenidos en otro grupo (Hospital La Fe) se repetían. La muestra del Hospital de Cruces estaba formada por enfermos sujetos a los mismos criterios de inclusión y durante el mismo período que los del Hospital La Fe. Siguiendo este criterio temporal se pretendió que la muestra fuera clínicamente similar a la del Hospital La Fe y con los mismos protocolos o guías terapéuticas de la ECN vigentes.

Se trata en ambos casos de hospitales terciarios, que son los centros de referencia de su zona geográfica en la especialidad de Cirugía Pediátrica. En los dos hospitales se utilizó, como se ha mencionado anteriormente, la misma definición de ECN (únicamente se incluyeron los pacientes que alcanzaron un estadio II de Bell o superior) y la misma variable “resultado”: la intervención quirúrgica por ECN. La prevalencia del resultado, en este caso la cirugía, presentó unos porcentajes de 41,6% y 48,7% respectivamente en la muestra del Hospital La Fe

y en la muestra del Hospital de Cruces, que no fueron estadísticamente diferentes.

*Edad gestacional y peso*

La inmadurez intestinal está considerada uno de los factores determinantes para el desarrollo de ECN ya que de ella dependen muchos de los hechos relevantes de la fisiopatología de esta enfermedad<sup>134-137</sup>. Esta inmadurez se relaciona directamente con la edad gestacional e indirectamente con el peso al nacer. Se observa que en ambas muestras, los pacientes incluidos en la investigación presentaron generalmente prematuridad y bajo peso. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la edad gestacional (mediana de 30 semanas en las dos muestras), sin embargo los pacientes del Hospital La Fe presentaron un peso al nacer ligeramente menor, sin diferencias estadísticamente significativas (mediana de 1150 g frente a 1370 g).

Al comparar la variable *peso* con los dos ensayos clínicos publicados sobre ECN, éste fue mayor en los pacientes del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces. En el trabajo de Moss la media de peso de los dos grupos estudiados se encontraba en torno a 850 g y en el de Rees en torno a 740 g. Esto podría deberse a que uno de los criterios de exclusión del ensayo clínico americano fue un peso al nacer superior a 1500 g y que en el ensayo clínico del grupo europeo no se incluyeron pacientes con un peso superior a 1000 g.

La edad gestacional también resultó ligeramente mayor en los pacientes de este proyecto, en ambos hospitales. En el ensayo clínico de Moss la edad gestacional global fue de 26 semanas y en el de Reese de 26,2. La causa sería, de nuevo, que los criterios de inclusión de ambos ensayos clínicos aceptaban a pacientes de peso mucho menor y, además, que en el trabajo de Moss se rechazaron los neonatos mayores de 34 semanas de edad gestacional<sup>90,91</sup>.

En la mayoría de publicaciones sobre ECN encontramos criterios de inclusión y exclusión relativos al peso y la edad gestacional semejantes a los de ambos ensayos clínicos. Por ello, en muchos trabajos sobre ECN no aparecen datos de pacientes con edades gestacionales superiores a 34 semanas o pesos superiores a 1500 g.

En un trabajo de Sharma se revisaron 202 enfermos de ECN de todas las edades gestacionales y pesos para estudiar precisamente la influencia de la edad gestacional en el modo de presentación y las consecuencias de la ECN. En este estudio, sin criterios de exclusión por peso o edad gestacional, se observaron datos más parecidos a los de las muestras del Hospital La Fe y el Hospital de Cruces. En dicha publicación la edad gestacional media resultó ser 29,8 semanas y el peso medio al nacer 1468 g<sup>6</sup>.

Como se ha mencionado previamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional y el peso de los pacientes de los dos centros hospitalarios. Sin embargo sí existieron diferencias en la edad a la que se diagnosticó la ECN, que fue mayor en la muestra del Hospital La Fe.

Una posible explicación a este hecho es que, a pesar de que la edad gestacional no fue estadísticamente diferente, el número de pacientes con edad gestacional de 26 semanas o menos y de 30 semanas o menos fue mayor en el Hospital La Fe (el percentil 25 de la edad gestacional fue 26 semanas en el Hospital La Fe y 28 semanas en el Hospital de Cruces, mientras que el percentil 50 fue 30 semanas en ambas muestras). Se ha demostrado que la edad de presentación de la ECN es inversamente proporcional a la edad gestacional <sup>6</sup>. Entonces, si el número de casos con edad gestacional baja fue mayor en el Hospital La Fe es posible que la edad de presentación de los mismos fuera bastante alta y que esto provocara que la mediana de edad en el momento del diagnóstico resultara mayor en esta muestra.

#### *Puntuación de Apgar.*

La puntuación de Apgar permite valorar la anoxia del recién nacido tras el parto y refleja su adaptación cardiorrespiratoria. En general se considera que la puntuación en el primer minuto de vida sirve como guía de las actitudes terapéuticas a desarrollar y que una puntuación menor de 6 obtenida en el minuto 5 de vida es sugestiva de fracaso de las medidas de reanimación, con anoxia establecida <sup>138</sup>.

Los pacientes prematuros tienen más riesgo de presentar acidosis-hipoxia tras el parto, por ello suelen presentar puntuaciones de Apgar menores. La anoxia tras el nacimiento, que se refleja en puntuaciones de Apgar bajas, puede favorecer la

lesión del tracto gastrointestinal y la perforación del mismo <sup>139</sup>; además, la hipoxia es uno de los factores predisponentes o favorecedores para el desarrollo de ECN. Aunque se podría pensar que existe una asociación entre la puntuación de Apgar y la ECN, no se ha demostrado ningún papel de la puntuación de Apgar como predictor del desarrollo de ECN. La única relación consiste en que esta puntuación, cuando es baja, representa una situación clínica favorable para la aparición de ECN.

La mediana de la puntuación de Apgar en el minuto 1 de vida fue de 7 en los casos del Hospital La Fe y de 7 en los del Hospital de Cruces. La mediana de la puntuación de Apgar en el minuto 5 fue de 9 en ambos hospitales.

El ensayo clínico de Moss mostró que el 33,9% de los pacientes presentaron un Apgar en el primer minuto de vida menor que 3; el 33,9% una puntuación entre 4 y 6; y el 33,2% una puntuación mayor que 6. De estos datos se deduce que la mediana de la puntuación de Apgar en el minuto 1 se encontraba entre 4 y 6. En el minuto 5 de vida se puede concluir que la mediana de la puntuación de Apgar era de 7. Es necesario tener en cuenta la menor edad gestacional y peso de los pacientes de este ensayo clínico, que probablemente justifique unos valores algo más bajos que los de las muestras del Hospital La Fe y del Hospital de Cruces. En el trabajo retrospectivo de Sharma, con pacientes de cualquier edad gestacional y peso, se reflejó que la mediana de la puntuación de Apgar 1 se encontraba entre 4 y 6,5. Posteriormente, en el minuto 5, al igual que en esta investigación, la puntuación de Apgar fue mayor con una mediana de 8.

*Cardiopatías congénitas*

Las cardiopatías congénitas constituyen un factor de riesgo independiente para desarrollar ECN <sup>140</sup>. Se acepta que el mecanismo fisiopatológico que favorece la aparición de ECN consiste en una reducción del flujo sanguíneo mesentérico con la consiguiente hipoxia en la región. Bolisetty estimó en un estudio multicéntrico que el 35% de pacientes con ECN presentaban una cardiopatía congénita <sup>141</sup>.

Al comparar este antecedente patológico en las dos muestras de pacientes que intervinieron en esta investigación se observó una clara diferencia en el porcentaje de enfermos con una cardiopatía congénita diferente al ductus arterioso permeable, que fue mayor en el Hospital La Fe (22,2% frente a 2,3%). Este desequilibrio pudo tener influencia en los dos siguientes aspectos:

1. La edad gestacional de los pacientes con ECN.

En la mayoría de estudios sobre ECN se incluyen solamente los neonatos prematuros. No obstante la ECN aparece también en pacientes recién nacidos a término (RNT). En este trabajo se incluyeron todos los pacientes con ECN sin tener en cuenta su edad gestacional para que las pruebas diagnósticas estudiadas fueran evaluadas en un contexto similar al de la práctica clínica habitual. Muchos de los casos de enterocolitis necrotizante en RNT presentan unos factores de riesgo diferentes a los prematuros como policitemia, malformaciones congénitas o cardiopatías congénitas (que son consideradas el más importante de ellos). No obstante las manifestaciones clínicas y el tipo de afectación

intestinal no son muy diferentes a las de la ECN en prematuros <sup>131, 132, 142, 143</sup>.

Trece pacientes del Hospital La Fe (14%) y 3 pacientes del Hospital de Cruces (7,7%) tenían una edad gestacional igual o superior a 37 semanas. La diferencia en este porcentaje podría explicarse debido al número de pacientes con cardiopatías congénitas de la muestra del Hospital La Fe. De estos 13 pacientes, 7 tenían una cardiopatía congénita diferente al ductus arterioso permeable (53,8%), una cifra que no está muy alejada del 35% publicado por Bolisetty en RNT con enterocolitis necrotizante <sup>141</sup>; además, un caso de esos pacientes RNT tenía una malformación pulmonar. De hecho, si retirásemos del estudio a los pacientes con malformaciones cardíacas mayores solamente habría 6 pacientes a término del Hospital La Fe por los 3 del Hospital de Cruces: como consecuencia, los respectivos porcentajes de pacientes sin prematuridad se igualarían ya que habría 6/71 pacientes a término del hospital La Fe (8,5%), frente a 3/38 del Hospital de Cruces (7,9%).

2. Tratamiento con fármacos inotropos.

Es posible pensar que el mayor porcentaje de pacientes con cardiopatía en el grupo del Hospital La Fe también podría justificar la diferencia en la proporción de enfermos que recibieron inotropos antes del diagnóstico de ECN (29,2% en el Hospital La Fe frente al 10,7% en el Hospital de Cruces). Sin embargo, en el caso de que se estudiaran



únicamente los pacientes sin malformaciones cardíacas estos porcentajes no se modificarían demasiado. En el Hospital La Fe habría 18 de 71 casos con tratamiento inotrópico antes de la ECN (25,5%) y en el Hospital de Cruces 3 de 27 casos, lo que supondría un porcentaje del 11,1%.

*Ductus arterioso permeable.*

El ductus arterioso permeable (DAP) es una condición que afecta principalmente a los neonatos prematuros: se presenta, aproximadamente, en un 80% de aquellos con menos de 1200 g al nacer y en un 45% de los neonatos con menos de 1750 g<sup>144</sup>. Este conjunto de pacientes es, a su vez, la población con más riesgo de desarrollar ECN. Por tanto, puede resultar difícil establecer si la existe una relación de causa-efecto entre el DAP y la ECN o simplemente son dos procedimientos que aparecen en el mismo tipo de pacientes.

La explicación fisiopatológica que relaciona la persistencia del ductus arterioso como un mecanismo causal de ECN tiene que ver con el shunt provocado por el ductus, que haría disminuir el flujo sanguíneo hacia el territorio vascular intestinal.

Hay que tener en cuenta también la influencia que podría tener el tratamiento farmacológico del DAP en el desarrollo de ECN: la indometacina y el ibuprofeno son inhibidores de la ciclo-oxigenasa que, además de provocar el cierre del ductus, pueden causar una reducción del flujo sanguíneo a los riñones, cerebro y

tracto gastrointestinal; la reducción del flujo sanguíneo intestinal se ha relacionado de forma clásica con las perforaciones intestinales aisladas del neonato y, aunque en menor medida, con la ECN <sup>145</sup>.

Para intentar aclarar la relación entre estos 3 factores, que es compleja, se han desarrollado diferentes trabajos:

Gagliardi realizó un estudio de cohortes retrospectivo en varios hospitales y encontró una relación causal entre el DAP y la ECN, con una odds ratio (OR) ajustada de 2,25 (IC 95%=1,22-4,16) <sup>146</sup>. Bertino, en una investigación de casos y controles emparejados por edad gestacional y peso al nacer, observó un riesgo mayor para desarrollar ECN en los pacientes con DAP que en los pacientes sin DAP (OR=4,6; IC 95%=1,1-20,4) <sup>147</sup>.

La indometacina o el ibuprofeno pueden provocar una reducción del flujo sanguíneo periférico, sin embargo un ensayo clínico llevado a cabo por Schmidt indicó que la utilización de ibuprofeno a bajas dosis como profilaxis para el cierre del ductus arterioso (es decir, en pacientes asintomáticos) no aumentaba el riesgo de ECN ni de perforación intestinal respecto al placebo en neonatos prematuros <sup>148</sup>. En otro trabajo, Little comparó el tratamiento del DAP mediante fármacos y mediante cirugía: observó un 8% de pacientes que desarrollaron ECN en el grupo tratado con indometacina frente a un 0% en el grupo tratado quirúrgicamente; no obstante esta diferencia no alcanzó la significación estadística <sup>144</sup>.

Cabe pensar que los mecanismos que relacionan el DAP o su tratamiento (tanto con indometacina como con ibuprofeno) y la ECN no sean completamente

aislados: es posible que la hipoperfusión generada en el tracto digestivo cuando el ductus es hemodinámicamente significativo se agrave con la inhibición de la ciclo-oxigenasa, la cual provoca una disminución considerable en el flujo sanguíneo mesentérico. De esta forma, ambos factores, contribuirían a la aparición de complicaciones intestinales como la ECN <sup>145</sup>.

En este estudio no se apreciaron diferencias entre los 2 hospitales en cuanto al porcentaje de pacientes con DAP (35% en el Hospital La Fe frente a 31% en el Hospital de Cruces). Esto es coherente si se tiene en consideración el bajo peso observado en los pacientes de las dos muestras ya que la persistencia del ductus arterioso está relacionada con el grado de maduración del recién nacido. El tratamiento del DAP también fue similar en ambos hospitales. En el Hospital La Fe el 31% de los pacientes con DAP recibieron ibuprofeno y el 12,9% de ellos fueron intervenidos quirúrgicamente; en el Hospital de Cruces se administró ibuprofeno al 32% de pacientes con DAP y se operó al 8,3% de los mismos.

#### *Hemorragia intraventricular.*

Las hemorragias intraventriculares (HIV) causan infartos cerebrales en neonatos y su frecuencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso. Suelen aparecer a los pocos días del nacimiento y, sobre todo, en individuos enfermos. Su relación con la ECN se debe a que existe un escenario común en recién nacidos con bajo peso o baja edad gestacional en los cuales existe un riesgo elevado de presentar por una parte hemorragias intraventriculares y, por

otra, ECN. Por tanto, la aparición de HIV representa una comorbilidad en pacientes con ECN que empeora su pronóstico, sobre todo en las de grado III y IV.

El porcentaje de pacientes con HIV en la muestra del Hospital La Fe no fue estadísticamente diferente al del Hospital de Cruces.

*Alimentación.*

El porcentaje de pacientes alimentados mediante leche materna antes del diagnóstico de ECN no resultó estadísticamente diferente en los dos hospitales (74% en el Hospital La Fe y 59% en el Hospital de Cruces). Este porcentaje es similar al que se encontró en el estudio de Rees, en el que un 69,7% de pacientes fueron alimentados con leche materna. La importancia de este tipo de alimentación frente a las fórmulas fortificadas es que se ha demostrado que es un factor protector contra el desarrollo de ECN <sup>54, 149, 150</sup>.

El inicio precoz de la alimentación en recién nacidos prematuros ha sido otra de las circunstancias propuestas como favorecedoras de la aparición de ECN. Se considera que el inicio es precoz cuando se administra alimentación enteral en los cuatro primeros días de vida y tardío si esto sucede entre el día quinto y el séptimo. No obstante este factor de riesgo no se ha demostrado en los últimos metaanálisis realizados por Morgan <sup>151, 152</sup>.

*Transfusión de concentrado de hematíes.*

Se ha planteado que las transfusiones de concentrado de hematíes pueden ser un factor de riesgo para desarrollar ECN, especialmente aquellas que se administran en las 48 horas previas al inicio de la enfermedad <sup>16-19</sup>. Mally y Christensen indicaron que los casos de ECN relacionados con la transfusión de concentrado de hematíes podrían ser más graves, con un curso fulminante de la enfermedad, sin embargo estas hipótesis no han sido confirmadas por estudios recientes cuyos resultados no encontraron diferencias entre las manifestaciones clínicas de los pacientes transfundidos previamente al inicio de la ECN y los que no recibieron ninguna transfusión <sup>13, 153, 154, 155</sup>.

En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos hospitales en el porcentaje de pacientes a los que se administró alguna transfusión de concentrado de hematíes antes del inicio de la ECN.

*Soporte ventilatorio.*

Es común que los neonatos que desarrollan ECN necesiten algún tipo de soporte ventilatorio: en torno al 80% de los pacientes con ECN deben recibir ventilación mecánica antes del diagnóstico <sup>90, 91</sup>. La necesidad de soporte ventilatorio se ha considerado un signo indirecto o marcador de gravedad de diferentes condiciones que provocan hipoxia, acidosis y que podrían contribuir a la isquemia intestinal. Por ello, diferentes autores han subrayado su importancia en las investigaciones sobre factores de riesgo de ECN como un factor de confusión que debe tenerse

en cuenta para investigar posibles parámetros causantes de ECN <sup>13, 89, 146, 156</sup>. En esta investigación se observó que el 69% de los pacientes con ECN del Hospital La Fe y el 64% de pacientes del Hospital de Cruces necesitaron algún tipo de soporte ventilatorio antes del diagnóstico de ECN (sin diferencias entre ambos centros hospitalarios).

*Fármacos inotrópicos.*

La administración de fármacos inotrópicos es frecuente en los neonatos con riesgo de desarrollar ECN. Pueden estar indicadas durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar y en otras comorbilidades frecuentes en prematuros. El porcentaje de casos que necesitan estos fármacos antes de que aparezca la ECN se ha estimado entre el 39% y el 52% <sup>90,91</sup>.

El 29,2% de enfermos del Hospital La Fe recibió fármacos inotrópicos antes del diagnóstico y solamente el 10,7% del Hospital de Cruces. Aunque estas diferencias pudieron deberse al azar, ya que no se encontró una significación estadística, es posible que en la cifra observada en el Hospital de Cruces tuviera influencia que solamente se pudo verificar el tratamiento con inotrópicos antes del diagnóstico de ECN en 28 casos de esta muestra (en el resto, esta variable no se pudo comprobar por lo que se consideraron datos desconocidos o “missing”). El porcentaje del 10,7% se obtuvo a partir del cociente 3/28. En caso de disponer de la información de los 39 casos no es posible saber si este porcentaje cambiaría.

*Momentos de referencia  $T_0$  y  $T_1$ .*

En este trabajo se compararon diferentes índices o “scores” (según la terminología en inglés) obtenidos a partir de variables clínicas en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

Los momentos concretos en los que se obtuvieron estas variables fueron:

- El momento en que aparecen los primeros síntomas de ECN (considerado el momento del diagnóstico o  $T_0$ ).
- El momento en que, debido a un empeoramiento clínico fue necesaria la evaluación del paciente por parte de un cirujano pediátrico para decidir si era pertinente el tratamiento quirúrgico (momento  $T_1$ ).

De este modo se obtuvieron inicialmente 99 pacientes para realizar comparaciones en el momento del diagnóstico y únicamente 46 pacientes para realizar comparaciones en el momento de la evaluación por parte de un componente del servicio de Cirugía Pediátrica. Como consecuencia, la segunda comparación (momento  $T_1$ ) presentaría una muestra de menor tamaño, con unos intervalos de confianza de los resultados que serían mayores y, por tanto, menos exactos. Además, como solamente participarían los casos con un empeoramiento clínico existiría un sesgo de selección en este subconjunto de pacientes que ofrecería resultados confusos.

Debido a estos dos efectos (pérdida de exactitud y sesgo de selección) fue necesario buscar un momento “control” para comparar las puntuaciones de los índices obtenidos en los pacientes que no habían sido valorados por un cirujano pediátrico. Para ello se estudió el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la

valoración por parte de un cirujano pediátrico en el subgrupo que requirió de dicha valoración: este tiempo resultó ser de 1,5 días (36 horas) en la muestra del Hospital La Fe. Por tanto, a partir de las historias clínicas de los pacientes que no fueron evaluados por un cirujano, se registraron las diferentes variables correspondientes a las 36 horas del diagnóstico y se calcularon las puntuaciones de los diferentes índices. De este modo se pudieron realizar comparaciones teniendo en cuenta la muestra completa de pacientes.

La utilización de dos momentos para comparar estos índices pretendió además reflejar la evolución temporal de la enfermedad. La ECN es una patología con un curso progresivo; podríamos hablar de una secuencia isquemia-necrosis-perforación intestinal con unas consecuencias finales a nivel sistémico con peritonitis, fallo multiorgánico y exitus. Midiendo las variables en diferentes momentos fue posible establecer mejor la evolución en la gravedad alcanzada por los pacientes. Esta gravedad fue registrada en el apartado clínico siguiendo la clasificación de Bell.

#### *Estadios de Bell.*

El estadiaje de la ECN de Bell fue desarrollado inicialmente con dos objetivos: proporcionar un sistema homogéneo de clasificación de la gravedad para poder establecer con precisión el estado de la enfermedad y como guía terapéutica según la cual el tratamiento quirúrgico estaba indicado en los pacientes que alcanzaban el estadio de Bell III <sup>28, 29</sup>. Las investigaciones publicadas



posteriormente restaron importancia al papel que tenía el estadiaje de Bell como herramienta para indicar el tratamiento quirúrgico de los pacientes con ECN por su baja sensibilidad <sup>33, 93, 94, 157</sup>. De esta forma, el estadiaje de Bell ya no se considera determinante a la hora de plantearse la cirugía en pacientes con ECN pero continúa siendo fundamental como método de clasificación que permite unificar criterios en cuanto a la gravedad de la ECN y por ello su uso está generalizado en los sistemas de registro de ECN de los diferentes centros y grupos de investigación <sup>45</sup>.

Al estudiar el estadio de Bell máximo en esta investigación se observó, como era esperable, que la probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico se incrementaba en los estadios de Bell más graves, tanto en los pacientes del Hospital La Fe como en los del Hospital de Cruces. No obstante, las indicaciones de tratamiento quirúrgico no se correspondieron con la propuesta original del estadiaje de Bell, según la cual debían someterse a cirugía los pacientes con estadio III. En el Hospital La Fe, el 32% de los pacientes intervenidos no alcanzaron un estadio de Bell III ya que presentaron un estadio de Bell máximo de IIb, mientras que en el Hospital de Cruces este porcentaje fue del 21%.

#### *MDAS y MDASm.*

El índice MDAS (Metabolic Derangement Acuity Score) fue publicado por primera vez en el año 2006 <sup>100</sup>. Tepas realizó un estudio sobre neonatos con perforación intestinal y la elección del tratamiento quirúrgico apropiado en estos

pacientes. Esta publicación tomó como fundamento principal la idea de que el tratamiento más adecuado para los pacientes con perforación intestinal aislada era la inserción de un drenaje peritoneal mientras que los pacientes con ECN debían tratarse mediante laparotomía exploradora (el primer ensayo comparando el drenaje peritoneal y la laparotomía exploradora, realizado por Moss, se publicó unos meses después en el mismo año 2006). Para diferenciar entre los pacientes con perforación intestinal aislada y los pacientes con ECN estudió las alteraciones metabólicas que se producían durante la enfermedad: según su hipótesis la ECN provocaría un deterioro metabólico mayor por afectar a diferentes sistemas y órganos durante su desarrollo (digestivo, pulmonar, cardíaco y fallo multiorgánico generalizado en las fases últimas de la evolución). El grado de deterioro metabólico se determinó mediante una escala que asignaba a cada paciente un punto en el caso de que antes del tratamiento quirúrgico hubiera presentado alguna de las siguientes variables: neutropenia, trombocitopenia, desviación izquierda, acidosis metabólica, hiponatremia, hipotensión o bacteriemia. Finalmente comparó los resultados del drenaje peritoneal y la laparotomía en los pacientes sin deterioro metabólico y los pacientes con deterioro metabólico. Las conclusiones de esta investigación fueron:

- Los pacientes sin deterioro metabólico presentaban una mortalidad menor cuando eran tratados mediante drenaje peritoneal y aquellos con deterioro metabólico tenían una mayor supervivencia cuando recibían una laparotomía exploradora. Se propuso que el grado de deterioro

metabólico era un buen método para decidir qué tipo de tratamiento quirúrgico debían recibir los pacientes con ECN o perforación intestinal.

- Los pacientes con puntuaciones mayores (correspondientes al deterioro metabólico) presentaban una probabilidad mayor de exitus. Como consecuencia se indicó que el grado de deterioro metabólico era una buena herramienta para predecir la mortalidad de estos pacientes.

Las variables que se utilizaron para generar el MDAS fueron las siguientes: neutropenia, trombocitopenia, desviación izquierda, acidosis metabólica, hiponatremia, hipotensión y bacteriemia. Estos parámetros ya se habían relacionado previamente con la ECN:

El estadiaje de Bell incluyó los datos de acidosis, trombocitopenia, neutropenia e hipotensión como indicadores de estadios avanzados de la ECN y la hiponatremia se ha considerado la alteración de los electrolitos más común en estos enfermos <sup>1, 28, 158</sup>. Varios artículos posteriores apoyaron la relación de estos parámetros con procesos de enterocolitis más graves: Buras publicó en 1986 los resultados de una muestra de 107 neonatos con ECN; de ellos, el 72% de los pacientes que presentaron acidosis persistente fallecieron <sup>93</sup>. Kosloske indicó que los niveles de plaquetas inferiores a 100000 presentaban una especificidad del 83% para conocer qué pacientes necesitarían una intervención quirúrgica, aunque su sensibilidad no alcanzara el 40% <sup>33</sup>. Ragazzi, en 2003, fue el autor de un artículo que relacionaba la supervivencia y los niveles de plaquetas y

neutrófilos y determinó una curva ROC para relacionar este parámetro (*plaquetas x neutrófilos*) y la extensión de intestino afectada: el área bajo la curva fue de 0,69 para pacientes con una extensión multifocal o panintestinal <sup>159</sup>. Blakely calculó en un trabajo de 2006 un riesgo relativo de mortalidad igual a 1,44 (estadísticamente significativo según los intervalos de confianza) en aquellos pacientes que necesitasen fármacos inotrópicos como tratamiento de la hipotensión <sup>89</sup>. Se ha descrito que en el 40% ó 60% de los casos de ECN se desarrolla una bacteriemia; su causa más frecuente son las bacterias gramnegativas, aunque también se han aislado en sangre especies de *Candida*, o incluso virus como Rotavirus <sup>44, 158</sup>.

Los resultados de Tepas indicaban que, tras realizar una regresión logística, el mejor predictor de mortalidad en pacientes con perforación intestinal era el MDAS (las otras variables analizadas fueron el peso al nacer, la edad gestacional, el sexo, la raza, las puntuaciones de Apgar en el minuto 1 y el minuto 5 de vida, la edad y el tipo de tratamiento quirúrgico). Demostró también que la mortalidad se incrementaba cuanto más alto fuera el MDAS ( $p=0,0002$  obtenido mediante correlación de Spearman).

En 2010 Tepas publicó un segundo artículo en el cual comparaba las puntuaciones del MDAS en pacientes con ECN sin neumoperitoneo que necesitaron intervención quirúrgica con las puntuaciones de pacientes con ECN sin neumoperitoneo que no necesitaron intervención quirúrgica <sup>105</sup>. En este

artículo realizó una modificación en la evaluación del MDAS ya que definió 3 variables de forma diferente:

- Consideró que existía trombocitopenia cuando los valores de plaquetas eran inferiores a 50000 (en el artículo previo se valoraba la trombocitopenia cuando los niveles de plaquetas eran menores de 100000).
- Tomó el valor 0,20 (neutrófilos inmaduros/totales) para determinar desviación izquierda de neutrófilos, mientras que en el primero se había utilizado un valor de 0,18.
- La acidosis se definió en función del valor del pH en lugar de tomar como referencia el exceso de bases.
- El resto de las variables del MDAS se definieron de la misma forma que en el trabajo previo de 2006.

En este proyecto de investigación las variables para generar el MDASm se tomaron según las indicaciones del segundo artículo publicado por Tepas. El motivo para ello fue que en ambos trabajos se consideró que el resultado principal era el tratamiento quirúrgico de los pacientes con ECN (en el primer artículo describiendo el MDAS el resultado principal fue la mortalidad).

Las observaciones más relevantes del segundo artículo de Tepas sobre el MDAS en pacientes con ECN fueron las siguientes:

- Las puntuaciones del grupo de neonatos con ECN que no se operaron fueron significativamente mayores que las de aquellos pacientes que necesitaron una intervención quirúrgica.
- Las puntuaciones de los pacientes que se operaban ascendían a medida que evolucionaba la enfermedad, previamente al tratamiento quirúrgico.
- La mediana de la puntuación de los pacientes intervenidos era de 3 puntos. Por ello se sugirió este límite de 3 ó más puntos para indicar la intervención quirúrgica en estos pacientes.

Como conclusión, Tepas propuso el MDAS como apoyo para la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico de la ECN, sin embargo no calculó el rendimiento diagnóstico del MDAS para determinar dicho tratamiento quirúrgico.

El hecho de que se observen diferencias significativas en los resultados de una prueba diagnóstica entre un grupo de individuos “sanos” (en este caso se correspondería con los pacientes con ECN que no requieren una intervención quirúrgica) y un grupo de individuos “enfermos” (se correspondería con los pacientes con ECN operados) no es una condición suficiente para considerar que esa prueba diagnóstica es adecuada. Hallar esta diferencia entre grupos se correspondería con la fase I de los estudios sobre pruebas diagnósticas (comprobación de que los resultados de una prueba son distintos en enfermos y en individuos sanos)<sup>123</sup>.

La fase 2 de los estudios sobre pruebas diagnósticas pretende responder a la pregunta “¿hay algún valor de la prueba que permita diferenciar entre individuos sanos e individuos enfermos?”. En el caso del artículo de Tepas se responde a esta pregunta mediante datos observacionales, ya que no se realizó ninguna prueba estadística que justificara la elección de la puntuación igual o superior a 3 para indicar la intervención quirúrgica.

En el trabajo de Tepas no se incluyeron las etapas correspondientes a la fase 3 de las investigaciones sobre pruebas diagnósticas ya que no se definió el rendimiento diagnóstico del MDAS mediante ningún parámetro (sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC). En la mencionada fase 3 se repiten las etapas de la fase 2 en una situación clínica real, con pacientes en diferentes estadios de la enfermedad y se calculan los valores de especificidad y sensibilidad, datos que no aparecen en el artículo.

En este proyecto se evaluó una modificación del MDAS como prueba para diagnosticar a los pacientes con ECN que necesitarían un tratamiento quirúrgico. Se prefirió esta variación porque el parámetro *desviación izquierda* del MDAS de Tepas no se utiliza de forma amplia en la práctica clínica habitual ya que el número o porcentaje de neutrófilos inmaduros no se obtiene mediante el recuento automático de células sanguíneas que se muestra en un hemograma convencional. Puesto que el objetivo de esta investigación era encontrar un índice cuyo uso pudiese ser generalizado se decidió realizar un cambio en el

MDAS original sustituyendo la variable *desviación izquierda*. Este índice se llamó MDAS modificado (MDASm).

La desviación izquierda se define como una elevación del número de neutrófilos inmaduros (no segmentados) que se refleja en el cociente entre el número de neutrófilos inmaduros y el número de neutrófilos totales; este cociente se considera anormal en neonatos cuando es mayor de 0,12 <sup>160</sup>. Se utiliza como indicador de infección o sepsis en el período neonatal <sup>161-163</sup>.

La neutrofilia es un incremento en el número total de neutrófilos. Suele producirse como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso y se ha relacionado, al igual que la desviación izquierda, con episodios de sepsis en neonatos <sup>164-165</sup>. Un artículo de Sarkar estudió la relación de los niveles de neutrófilos con los episodios de sepsis neonatal tardía (aquellos que aparecen a partir del cuarto día de vida) con los siguientes resultados: el 60,5% de los casos presentaron neutrofilia y el 55% un ratio neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales elevado <sup>166</sup>; Engle obtuvo unos resultados similares, con un 58% de pacientes con sepsis tardía con neutrofilia y un 37% con desviación izquierda <sup>167</sup>.

Como la neutrofilia se determina con el número de neutrófilos absolutos es un parámetro que se obtiene fácilmente, sin necesidad de estudios específicos de las muestras de sangre. Por estos factores se tomó la variable *neutrofilia* en el MDASm en sustitución de la variable *desviación izquierda*.

Para realizar este estudio e incluir la neutrofilia como parámetro del MDASm se tomaron las cifras establecidas por Mouzinho, quien definió como neutrofilia un valor mayor de 15000 neutrófilos/microlitro durante las primeras 60 horas de



vida y un valor mayor de 6000 neutrófilos/microlitro a partir de las 60 horas de vida<sup>160</sup>.

Uno de los objetivos de este proyecto de investigación fue hallar el rendimiento diagnóstico del MDAS modificado (MDASm). Esto se realizó utilizando una muestra representativa de la práctica clínica habitual y calculando las correspondientes curvas ROC, que representan la relación entre sensibilidad y especificidad. Estas curvas permiten estudiar o comparar pruebas de forma global, independientemente del punto de corte elegido.

El MDASm presentó un rendimiento diagnóstico similar en las dos muestras de pacientes analizadas.

En el momento del diagnóstico obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,63 en los casos del Hospital La Fe y del 0,66 en los casos del Hospital de Cruces. En los pacientes del segundo hospital, a pesar de que el área bajo la curva fue mayor el resultado no fue significativo.

Este hecho podría explicarse teniendo en cuenta que la muestra del Hospital de Cruces era menor que la del Hospital La Fe. Debido a esto, los intervalos de confianza de los diferentes parámetros estadísticos deberían ser mayores; como consecuencia, al ampliarse el intervalo de confianza del área bajo la curva ROC su límite inferior podría caer por debajo del 0,50. Cuando el valor de 0,50 está dentro del intervalo de confianza al 95% del área bajo la curva ROC se considera que el rendimiento diagnóstico de la prueba es nulo.

Otro factor que podría aclarar este resultado es que, mientras que en la muestra del Hospital La Fe las puntuaciones del MDASm presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo M y el grupo Q en T<sub>0</sub>, esto no ocurrió en los pacientes del Hospital de Cruces (al comparar las puntuaciones del MDASm en el momento del diagnóstico se obtuvo una mediana de 1 en el grupo M' y de 2 en el grupo Q'; U de Mann-Whitney=139; p=0,13).

Como se ha expuesto previamente, el hecho de que existan diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los valores de una prueba no significa que ésta sea apropiada. Sin embargo, según Sackett y Haynes, cuando no existen diferencias en los resultados de una prueba diagnóstica entre los individuos sanos y los individuos enfermos en general no serán necesarios nuevos estudios estadísticos que busquen posibles diferencias más sutiles ya que, esencialmente, los sujetos serán clínicamente similares <sup>129</sup>. Esta recomendación se confirma en este trabajo al comprobar que, efectivamente, cuando no existieron diferencias significativas en las puntuaciones de los índices entre los pacientes operados y no operados, las curvas ROC no resultaron estadísticamente significativas.

Posteriormente, en T<sub>1</sub>, el rendimiento diagnóstico del MDASm volvió a ser semejante en el Hospital La Fe y en el Hospital de Cruces con valores de 0,69 y 0,72 (ambos estadísticamente significativos).

Por tanto, los resultados del MDASm en este trabajo se pueden resumir indicando que aunque su valor fue bastante estable en los momentos T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> en las dos muestras de pacientes utilizadas, el rendimiento diagnóstico del MDASm no resultó suficiente para decidir con fiabilidad sobre el tratamiento quirúrgico de los pacientes con ECN puesto que no alcanzó el umbral de 0,8 (incluso obtuvo un resultado no válido en el momento del diagnóstico en los enfermos del Hospital de Cruces).

#### *SNAPPE-II.*

El SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-II) es un índice creado y validado en 2001. Se generó como una evolución de un índice anterior, llamado SNAP que se usaba para predecir la mortalidad y, de forma indirecta, los recursos consumidos por neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales <sup>168</sup>. Dado que el SNAP resultaba difícil de utilizar, puesto que consistía en un índice con 26 variables clínicas y de laboratorio, el SNAPPE-II lo sustituyó ya que resultaba más sencillo de calcular (contaba con un menor número de variables), más fiable y actualizado.

El SNAPPE-II recoge una serie de variables durante las primeras 12 horas de ingreso de un paciente en una UCIN. Los parámetros utilizados son de carácter fisiológico (temperatura, tensión arterial, ratio PO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>, pH, diuresis y aparición de convulsiones) y tres factores de riesgo característicos del período perinatal (peso al nacer, percentil de talla según la edad gestacional y puntuación

de Apgar en el minuto 5 de vida). Dependiendo de los valores de estas variables se asignan puntuaciones y se obtiene un total entre 0 y 162; cuanto mayor sea la puntuación final, mayor es el riesgo de mortalidad. Se estimó que el SNAPPE-II presentaba una capacidad para discriminar los supervivientes y los fallecidos con un área bajo la curva ROC del 91% <sup>169</sup>.

El SNAPPE-II no tiene en cuenta el diagnóstico de los pacientes: la población en la cual fue validado era heterogénea. Por ello, este índice se estudió posteriormente en varios trabajos en los que se aplicó a enfermos con diferentes patologías:

- En 2002 Chien estudió el SNAP-II (el SNAP-II es el índice SNAPPE-II excluyendo las variables correspondientes a “Perinatal Extension”: el peso al nacer, el percentil de talla y la puntuación de Apgar 5) como predictor de la aparición de dos complicaciones propias de pacientes ingresados en las UCIN: la hemorragia intraventricular y la patología pulmonar crónica. Encontró que el índice podía estimar de forma independiente el desarrollo de éstas: el área bajo la curva ROC para la hemorragia intraventricular fue de 0,73 y el área bajo la curva ROC para la patología pulmonar crónica fue de 0,78 <sup>109</sup>.
- Skarsgard utilizó el SNAP-II para predecir la mortalidad del grupo de pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de hernia diafragmática congénita. El resultado fue un rendimiento diagnóstico moderado, con un área bajo la curva ROC de 0,76 <sup>110</sup>.

- En 2009 Fortes Filho realizó una investigación para relacionar una posible relación entre el SNAPPE-II y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad. El SNAPPE-II obtuvo un valor predictivo para retinopatía discreto con un área bajo la curva ROC de 0,62 <sup>111</sup>.
- Una investigación publicada en 2010 por Dammann relacionó valores elevados del SNAPPE-II con alteraciones estructurales en el cerebro: hemorragia intraventricular, ventriculomegalia y lesiones ecogénicas en la sustancia blanca <sup>112</sup>.

Bonnard fue el primer autor en buscar una aplicación del SNAPPE-II en el tratamiento de pacientes con ECN <sup>106</sup>. En un estudio retrospectivo de neonatos con ECN tratados mediante drenaje peritoneal calculó el valor del índice SNAPPE-II en estos enfermos:

El día posterior al tratamiento con drenaje los casos que recibieron una laparotomía de rescate presentaron unas puntuaciones menores y estadísticamente significativas ( $p=0,016$ ) respecto a los pacientes que no fueron operados tras la colocación del drenaje.

Esta pauta de actuación tras la inserción de un drenaje peritoneal se corresponde con la idea inicial de Ein, que era colocar el drenaje en pacientes con ECN hasta que se encontrasen lo suficientemente estables clínicamente como para soportar una laparotomía, y se opone al concepto de laparotomía de rescate propuesta en los dos ensayos clínicos sobre el tratamiento quirúrgico de la ECN en los cuales

se somete a una laparotomía de rescate a aquellos pacientes con una mala respuesta a la terapia mediante el drenaje abdominal<sup>78, 90, 91</sup>.

Bonnard propuso que las puntuaciones del SNAPPE-II podrían utilizarse para decidir en qué pacientes con ECN sería adecuado realizar una laparotomía de rescate tras la inserción de un drenaje peritoneal. Al igual que en el trabajo de Tepas sobre el MDAS, no se realizó un cálculo del rendimiento diagnóstico del SNAPPE-II, simplemente se mostraron las diferencias entre los grupos en las puntuaciones de este índice.

Bonnard comunicó también que existían diferencias significativas ( $p=0,009$ ) en las puntuaciones del SNAPPE-II obtenidas al día siguiente del tratamiento con drenaje entre el grupo de pacientes que sobrevivieron (puntuaciones del SNAPPE-II menores) y el grupo de pacientes fallecidos (puntuaciones mayores), por lo que sugirió que este índice podría ser una guía para predecir la mortalidad de los pacientes tras la inserción del drenaje.

Como se ha dicho previamente el SNAPPE-II no fue ideado para el diagnóstico ni la monitorización de pacientes, sino solamente como “admission score” (índice de admisión) que permitía valorar el riesgo de muerte a partir de variables recogidas en las primeras horas tras el ingreso en una UCIN y además, permitía realizar clasificaciones y comparaciones entre diferentes centros. Por ello, su utilización limitada a una patología específica podría resultar inadecuada. Se consideraron varios motivos para estudiar la aplicación del SNAPPE-II en pacientes con ECN:

- El SNAPPE-II está formado por variables que permiten conocer el estado fisiológico de un neonato: el cociente  $PO_2 / FiO$  y el pH revelan datos sobre el intercambio gaseoso en los pulmones, la circulación sistémica y pulmonar y la administración de oxígeno a las células; la tensión arterial y la diuresis informan sobre el gasto cardíaco y la situación hemodinámica del paciente. La temperatura puede reflejar precozmente procesos infecciosos y las convulsiones la presencia de lesiones en el SNC. Además el peso, tamaño al nacer y el Apgar en minuto 5 son marcadores de riesgo de mortalidad en la época neonatal<sup>169</sup>. Si se piensa en la ECN como una enfermedad con un gran componente inflamatorio o metabólico que puede llegar a ser sistémico, es interesante monitorizar parámetros que ofrezcan información sobre el estado general de los enfermos.
- Varios de las variables que forman el SNAPPE-II se han relacionado directa o indirectamente con la ECN: el pH, la anuria y la hipotensión arterial aparecían en el estadiaje de Bell como parámetros de gravedad. Además, en dicha clasificación, la inestabilidad en la temperatura se consideró una característica de los pacientes en estadios precoces (Ia y Ib). El cociente  $PO_2 / FiO_2$  permite cuantificar la hipoxia que es uno de los factores principales en la patogénesis de la ECN y la puntuación de Apgar es otro indicador sobre la anoxia de los tejidos en los primeros momentos de la vida. El bajo peso al nacer es una de las características típicas de los pacientes en riesgo de ECN.

- El SNAPPE-II resultó al menos moderadamente útil en investigaciones sobre el manejo de neonatos con patologías concretas como la hernia diafragmática congénita, la hemorragia intraventricular o las lesiones cerebrales<sup>109-112</sup>.

Con las premisas de que el SNAPPE-II era válido como marcador del estado fisiológico de los pacientes, capaz de predecir la mortalidad de los pacientes en una UCIN y que resultó significativo en algunas patologías características del período neonatal, en este proyecto se planteó evaluar el índice en varios momentos de la evolución de la ECN (diagnóstico y valoración por un cirujano), para comprobar si podría predecir adecuadamente qué pacientes necesitaban tratamiento quirúrgico.

El SNAPPE-II, al igual que el MDASm, presentó unos resultados semejantes en las dos muestras de pacientes tanto en el momento del diagnóstico como en el momento control al evaluar el área total bajo las curvas ROC:

- En  $T_0$  el valor fue 0,67 en el Hospital La Fe y 0,68 en el Hospital de Cruces.
- En  $T_1$ , en el Hospital La Fe se obtuvo un área bajo la curva de 0,70 y en el Hospital de Cruces de 0,69. No obstante, el intervalo de confianza en el momento  $T_0$  de los pacientes del Hospital de Cruces no resultó significativo.

Como en el caso del MDASm la explicación a esto podría ser, por una parte, el tamaño muestral del grupo del Hospital de Cruces (al ser menor podría



determinar intervalos de confianza mayores) y, por otra parte, que no existieran diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de los grupos M' y Q' en el momento del diagnóstico (se obtuvo una mediana de 5 en ambos grupos; U de Mann-Whitney=88; p=0,06).

Es posible comparar estos valores con aquellos obtenidos en otros trabajos en los cuales se utilizó el SNAPPE-II o el SNAP-II como medio para estudiar y manejar a pacientes con diagnósticos concretos:

- Al calcular este índice en pacientes con ECN, los pacientes con drenaje peritoneal del trabajo Bonnard con una mala evolución (exitus) tras la inserción de un drenaje peritoneal presentaron una mediana de puntuación del SNAPPE-II de 21 y los supervivientes de 9,47 <sup>106</sup>. En este proyecto de investigación, en la muestra del Hospital La Fe, las puntuaciones del SNAPPE-II en los pacientes más graves (intervenidos quirúrgicamente) presentaron una mediana de 22 tanto en T<sub>0</sub> como en T<sub>1</sub> y una mediana de 5 en los no operados; sin embargo en el Hospital de Cruces estas puntuaciones resultaron menores.
- El rendimiento diagnóstico del SNAP-II para la aparición de hemorragia intraventricular y de patología pulmonar fue de 0,73 y 0,78 respectivamente <sup>109</sup>; para estimar la mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita, de 0,76 <sup>110</sup>; finalmente, para predecir el desarrollo de retinopatía de la prematuridad el área bajo la curva del SNAPPE-II fue de 0,62 <sup>111</sup>. Estos valores no están muy alejados de los

que se obtuvieron en este proyecto de investigación (el rendimiento diagnóstico más bajo se obtuvo en  $T_0$  en el Hospital La Fe con 0,67 y el más alto en  $T_1$ , en el mismo hospital, con 0,70).

Teniendo en cuenta los resultados del SNAPPE-II como predictor de cirugía en la ECN no se debe recomendar el SNAPPE-II para decidir sobre el tratamiento quirúrgico en estos enfermos.

A pesar de esto, considerando el rendimiento diagnóstico del SNAPPE-II en este trabajo y los artículos publicados en relación con el SNAP-II, es posible pensar que este “*score*”, además de su función original como predictor de mortalidad a modo de índice de admisión en una UCIN, podría tener alguna utilidad como marcador de gravedad en neonatos con diferentes patologías recogiendo sus parámetros más allá de las 12 primeras horas de ingreso. De esta forma se podría evaluar el estado fisiológico de los pacientes, su gravedad, en diferentes momentos de su evolución. Esta utilidad, no obstante, también sería limitada ya que en ningún trabajo en el cual se estudió la relación del SNAPPE-II o SNAP-II con una patología determinada se obtuvieron rendimientos diagnósticos por encima del 0,8.

*Nuevo Modelo (NM).*

El nuevo índice, denominado “Nuevo Modelo” (NM) fue obtenido mediante regresión logística en la muestra de pacientes del Hospital La Fe. Este

procedimiento estadístico permite conseguir modelos capaces de predecir una respuesta partiendo de un conjunto de variables independientes. Es decir, dependiendo del valor que tomen las variables del modelo es posible determinar la proporción de sujetos con una determinada respuesta; esta proporción será utilizada para predecir si un sujeto individual presentará la respuesta o no. Además de reflejar la influencia de las variables independientes tomadas en conjunto, un modelo obtenido mediante regresión logística también indica la importancia de cada una de las variables que forman el modelo <sup>170, 171</sup>.

En el caso del Nuevo Modelo, en primer lugar se evaluaron mediante un análisis univariante los parámetros de MDASm y del SNAPPE-II. Estos parámetros se tomaron de los registros realizados en el momento del diagnóstico ( $T_0$ ). El motivo para esto estuvo en relación con la importancia de determinar cuándo necesitarían tratamiento quirúrgico los pacientes con ECN:

Se ha estimado que el momento más apropiado dentro de la evolución es el previo a la perforación intestinal; dado que en el momento de la evaluación por parte de un cirujano los pacientes ya han presentado un empeoramiento clínico es posible pensar que algunos de ellos podrían presentar ya una perforación en el intestino, con lo cual la intervención podría ser ya tardía según la estimación clásica. De hecho, tanto en la muestra del Hospital La Fe como en la muestra del Hospital de Cruces el porcentaje de pacientes con neumoperitoneo es mayor en el momento  $T_1$  que en el momento  $T_0$ . En el Hospital La Fe, el 35% de los pacientes intervenidos presentaron neumoperitoneo en  $T_1$ , frente al 10,8% de

pacientes operados que presentaron neumoperitoneo en  $T_0$ . En el Hospital de Cruces, de forma semejante, se produjo el hallazgo radiológico de neumoperitoneo en el 26,5% de los pacientes con tratamiento quirúrgico en  $T_1$  frente a únicamente el 10,5% en el momento  $T_0$ .

Por ello se valoró que crear un modelo con el conjunto de variables que mejor predijeran la respuesta “tratamiento quirúrgico” medidas en el momento del diagnóstico podría minimizar el número de intervenciones quirúrgicas realizadas posteriormente al suceso de la perforación intestinal.

Las potenciales variables predictoras obtenidas tras el análisis univariante (que posteriormente se estudiaron mediante análisis multivariable) fueron aquellas con una  $p < 0,2$ . De esta forma se pretendió evitar la pérdida de variables predictoras importantes que pudieran estar enmascaradas por otras, lo que podría suceder si el nivel de significación exigido en el análisis univariante fuese más estricto con  $p < 0,1$  o, incluso,  $p < 0,05$ <sup>130, 170</sup>.

Antes de realizar el análisis multivariable se comprobó que el comportamiento de las variables predictoras (su significación) era equivalente en la muestra total de pacientes y en el subgrupo de pacientes que no presentaron datos desconocidos.

Cuando se realiza un análisis multivariable, éste excluye a los pacientes que presentan datos desconocidos en una o más variables. Estos datos desconocidos suponen una pérdida de información, la cual puede causar un sesgo de selección

ya que implica trabajar con un subgrupo de pacientes cuyas características pueden ser diferentes a las de la muestra completa<sup>130, 172</sup>. Para evitar esto se comprobó que las potenciales variables predictoras no cambiaban en el grupo completo y en el grupo sin datos desconocidos. En este caso, las variables predictoras con significación  $<0,2$  fueron las mismas en ambos grupos.

Uno de los principios para construir modelos predictivos es incluir en el modelo final variables con una base teórica, es decir, que puedan estar asociadas de algún modo con la respuesta final. El objetivo de esta premisa es que, de esta forma, los modelos obtenidos son más estables y se podrán generalizar a otras muestras con más facilidad<sup>170</sup>. En este caso, las variables que formaron el modelo (*tensión arterial media, Saturación  $O_2/FiO_2$ , diuresis, temperatura y sodio*) se pueden relacionar con la ECN y sus consecuencias:

Los valores anómalos de tensión arterial, Saturación  $O_2/FiO_2$  o diuresis pueden reflejar una alteración inicial en el gasto cardíaco o anoxia que favorezcan la aparición de ECN o pueden ser la consecuencia del avance de la ECN, con un deterioro que se extiende desde el aparato digestivo hacia otros órganos.

La temperatura, además de reflejar inestabilidad metabólica cuando se encuentra alterada, puede variar precozmente cuando aparece una sepsis en la evolución de la ECN<sup>173</sup>.

Los niveles patológicos en la concentración plasmática de sodio son frecuentes en los pacientes con ECN, como consecuencia de los efectos sistémicos de la enfermedad.

De los cinco parámetros NM hay cuatro relacionados con el SNAPPE-II (tensión arterial media, cociente Saturación  $O_2/FiO_2$ , diuresis y temperatura) y una variable del MDASm (sodio). Ese hecho puede tener relación con el rendimiento diagnóstico del SNAPPE-II, que resultó mejor en  $T_0$  y  $T_1$  en la muestra del Hospital La Fe (de la cual se obtuvo el modelo). La variable *sodio*, además no alcanzó la significación estadística de forma individual en la regresión logística ( $p=0,404$ ), sin embargo aportaba robustez al modelo, ya que el área bajo la curva ROC del modelo de cuatro variables sin incluir al sodio fue de 0,86 (IC 95%=0,78-0,94) mientras que el área bajo la curva ROC del modelo con cinco variables (incluyendo por tanto al sodio) resultó ser de 0,87 (IC 95%=0,80-0,95). Por este motivo se mantuvo la variable *sodio* dentro del modelo final.

En un modelo de regresión múltiple estimado por el método de mínimos cuadrados, como en este proyecto, el coeficiente  $R^2$  representa la *bondad de ajuste* o proporción de variabilidad de Y (resultado) explicada mediante la ecuación de la regresión. En este caso se utilizó la  $R^2$  de Nagelkerke, cuyo valor es 1 cuando el modelo explica el 100% de los casos<sup>170</sup>. La  $R^2$  del NM (descrita en el anexo 3) resultó 0,513 lo que equivale a decir que la ecuación del NM explicaba el 51,3% de la incertidumbre de los datos.

En el trabajo realizado por Moss para predecir qué pacientes con ECN “progresaban” (en su trabajo se les denominó “progressors” a los pacientes que empeoraban) se obtuvo un modelo con las siguientes variables: bacteriemia positiva por gram-negativos o gram-positivos, alteraciones en la coloración de la

pared abdominal, gas portal, madre adolescente, necesidad de masaje cardíaco o drogas inotrópicas en el período perinatal, acidosis metabólica, ausencia de alimentación enteral antes del diagnóstico, desviación izquierda, sexo masculino y peso al nacer. Este modelo obtuvo una  $R^2$  de Nagelkerke de 0,46<sup>104</sup>.

La significación global del NM, del conjunto de las variables que lo forman, se estimó mediante la prueba de la razón de verosimilitud. Como se muestra en el anexo 3, el NM resultó significativo ya que el estadístico obtuvo el valor  $\chi^2=39,436$  ( $p<0,001$ ); por tanto, el conjunto de variables que formaron el NM fue predictivo de la respuesta *tratamiento quirúrgico* en la muestra del Hospital La Fe.

En el anexo 3 se expone también la calibración del NM, que es la comprobación entre los valores observados y los esperados según las predicciones del modelo. Ésta fue aceptable: siguiendo el método de Hosmer y Lemeshow se obtuvo un valor  $\chi^2=12,477$  ( $p=0,131$ ). Según este método, cuanto menores sean las diferencias entre los valores observados y los esperados, el estadístico  $\chi^2$  se aproximará a cero y el p-valor a uno. Si el p-valor es mayor de 0,05 la calibración se considera adecuada.

La comparación del NM con el modelo de Moss no resultaría efectiva ya que, si bien la calibración de un modelo tiene sentido en la propia muestra, no es adecuado utilizar los parámetros de calibración para realizar comparaciones entre dos modelos en grupos de pacientes distintos puesto que es un proceso muy dependiente del tamaño muestral<sup>130</sup>.

Como consecuencia de que en el estudio de Moss no se ofrecieron datos del área bajo la curva ROC, tampoco fue posible realizar una comparación con el NM en función de este parámetro.

Como se observa en la tabla 34, el signo de los coeficientes B de las variables del NM fue negativo en todos los parámetros excepto en el caso del sodio. Esto provocó que las puntuaciones del NM de todos los pacientes del estudio, tanto en la muestra del Hospital La Fe como en la muestra del Hospital de Cruces tuvieran signo negativo. Dado que en los otros índices una mayor puntuación estaba relacionada con una mayor gravedad, se decidió de forma arbitraria trabajar con los valores absolutos del NM en el momento de mostrar las puntuaciones y realizar las comparaciones de dichas puntuaciones entre grupos; con ello se buscaba facilitar la comprensión y mantener la idea, al igual que en el MDAS y el SNAPPE-II, de que una mayor puntuación del índice implicaba una peor situación clínica.

Al valorar la utilidad del NM en la muestra del Hospital La Fe se comprobó que existieron diferencias significativas en las puntuaciones (en valor absoluto) del NM entre los pacientes del grupo M y los pacientes del grupo Q, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento control. Además, el rendimiento diagnóstico del modelo fue muy bueno en la muestra del Hospital La Fe, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento control: en  $T_0$  se superó el



valor de 0,80 (comúnmente aceptado para determinar que el rendimiento diagnóstico de una prueba es bueno) y en  $T_1$  se igualó este valor.

A pesar de los resultados del NM en la muestra del Hospital La Fe, éstos no podían ser generalizados ya que todo modelo predictivo requiere de un estudio para su validación: la muestra del Hospital de Cruces se utilizó para completar este proyecto, estudiando el rendimiento diagnóstico del NM en un grupo de enfermos diferente.

En la muestra del Hospital de Cruces el NM presentó también diferencias significativas entre los grupos M y Q en las puntuaciones en valor absoluto, tanto en  $T_0$  como en  $T_1$ . No obstante el rendimiento diagnóstico bajó en ambos momentos. En el momento del diagnóstico el área bajo la curva ROC fue de 0,71 y en el momento control de 0,74; por tanto el NM presentó un peor resultado en la muestra de validación que en la muestra del Hospital La Fe. Este hecho no es un fenómeno aislado; en muchas ocasiones, los estudios sobre la precisión de pruebas diagnósticas ofrecen resultados demasiado optimistas que no se repiten en poblaciones similares o en la práctica clínica diaria <sup>128</sup>. Esto ocurre especialmente con los modelos resultantes de análisis multivariantes, en los que el resultado suele ser dependiente en gran medida de las muestras particulares de pacientes que generaron los modelos <sup>133, 174, 175</sup>.

Aunque en la muestra de validación (procedente del Hospital de Cruces) el NM presentó un resultado estadísticamente significativo (es decir, permitió diferenciar entre enfermos y sanos) su valor fue limitado, ya que el área bajo la curva ROC en  $T_0$  y  $T_1$  no alcanzó el 0,8. Por ello no debería recomendarse como

método definitivo para diagnosticar la necesidad de tratamiento quirúrgico en pacientes con ECN.

En esta investigación no se determinó el punto de corte óptimo para distinguir a sujetos “sanos” (sin tratamiento quirúrgico) y “enfermos” (con tratamiento quirúrgico). Dado que el rendimiento diagnóstico global de la prueba no resultó satisfactorio (las áreas bajo las curvas ROC fueron menores que 0,8) no se realizó la calibración de la prueba diagnóstica (en este caso el NM) para hallar la puntuación que consiguiera maximizar el porcentaje total de clasificaciones correctas.

*Comparación entre los índices.*

En el Hospital La Fe únicamente se comparó el rendimiento diagnóstico del MDASm y el SNAPPE-II. El NM no fue comparado ya que se generó mediante regresión logística con datos de la muestra del Hospital La Fe y por ello se creyó más oportuno realizar la comparación con los otros dos índices en una muestra completamente externa para todos ellos como la del Hospital de Cruces.

En el Hospital La Fe el SNAPPE-II ofreció un rendimiento diagnóstico superior al MDASm; para descartar que esto fuese debido al azar se utilizó el procedimiento propuesto por Hanley y McNeil para comparar curvas ROC<sup>176</sup>. Éste no reflejó diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento

diagnóstico de ambos índices, tanto en  $T_0$  ( $\chi^2=1,02$ ;  $p=0,31$ ) como en  $T_1$  ( $\chi^2=0,002$ ;  $p=0,97$ ).

Al estudiar el rendimiento diagnóstico del MDAS, SNAPPE-II y NM en los pacientes del Hospital de Cruces se evidenció que todos los índices presentaron un área bajo la curva ROC mayor en el momento  $T_1$  que en el momento  $T_0$ . De hecho, el MDASm y el SNAPPE-II solamente resultaron válidos en el momento control. Esto indica que, a medida que avanza la ECN los índices pueden resultar de más utilidad, ya que su capacidad para identificar a los enfermos subsidiarios de tratamiento quirúrgico mejora. Este hecho no es sorprendente ya que las pruebas diagnósticas suelen presentar una mayor capacidad en las fases avanzadas de las enfermedades, sobre todo a expensas de una mayor sensibilidad

130 .

En el Hospital de Cruces el NM obtuvo un rendimiento diagnóstico mayor que el MDASm y el SNAPPE-II en  $T_0$  y  $T_1$ :

En  $T_0$ , su rendimiento diagnóstico fue claramente superior al de los otros índices ya que obtuvo un resultado estadísticamente significativo, mientras que las áreas bajo la curva ROC del MDASm y del SNAPPE-II presentaron unos intervalos de confianza que incluyeron el valor 0,5. Por ello no fue necesario realizar comparaciones entre los tres índices: en  $T_0$  el NM fue válido y el MDASm y el SNAPPE-II obtuvieron un rendimiento diagnóstico nulo.

En T<sub>1</sub> las tres áreas bajo la curva ROC (del NM, MDASm y SNAPPE-II) resultaron válidas, con intervalos de confianza que no incluyeron el valor 0,5. Para comprobar si el rendimiento del NM era verdaderamente superior se compararon las tres curvas ROC: no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres índices ( $\chi^2=1,03$ ;  $p=0,30$ ).

Por tanto, según los datos de la muestra del Hospital de Cruces (la muestra externa para los tres índices) el NM podría considerarse mejor que el MDASm o el SNAPPE-II para identificar a los pacientes con ECN que necesitan un tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico de la enfermedad, pero no en el momento control.

Es posible que estos índices tengan utilidad en la monitorización del estado general de los pacientes con ECN ya que las puntuaciones más altas suelen corresponderse con una mayor gravedad, sin embargo ninguno alcanza la capacidad de discriminación necesaria para poder tomar decisiones terapéuticas en los enfermos de ECN. Como se ha indicado previamente, otro modelo clínico creado por Moss en 2008 tampoco resultó suficiente para guiar el tratamiento de estos pacientes<sup>104</sup>. Ninguno de los modelos clínicos propuestos hasta la fecha ha obtenido resultados satisfactorios definitivos para ser utilizado en la práctica clínica habitual y decidir qué pacientes con ECN deben operarse.

*Nuevas perspectivas.*

La utilización de técnicas estadísticas como las redes neuronales podría complementar a los modelos obtenidos mediante regresión logística para mejorar la capacidad de clasificación y predicción de los mismos. Las redes neuronales son una técnica de análisis de datos con una capacidad clasificatoria generalmente mejor que los modelos estadísticos convencionales, sobre todo en problemas con relaciones no lineales.

Una vez que los índices de tipo clínico no han obtenido el rendimiento adecuado, los siguientes escalones a considerar podrían ser el molecular y el genético.

Con el desarrollo de las técnicas de análisis molecular se han identificado biomarcadores que podrían ser útiles en el estudio de la ECN. Estos marcadores son, en su mayoría, proteínas sintetizadas por células de la barrera intestinal que se encuentran en el plasma o la orina y se correlacionan positivamente con el daño intestinal.

Los primeros trabajos sobre biomarcadores de ECN estudiaron moléculas como la calprotectina fecal, la claudina o el I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein). En ellos se intentó utilizar estas moléculas como herramienta diagnóstica de ENC <sup>37, 39, 42, 177</sup>.

Posteriormente se investigó también si alguna de estas moléculas podía identificar a los afectados por ECN subsidiarios de intervención quirúrgica. De forma análoga a lo ocurrido con los parámetros clínicos, ninguno de estos

biomarcadores resultó definitivo, de forma aislada, para poder identificar a los pacientes con ECN que requerían tratamiento quirúrgico <sup>43, 178</sup>.

En 2013 y 2014 se crearon varios índices que combinaron nuevos marcadores moleculares de ECN. Estos índices se idearon como predictores de cirugía en neonatos con ECN y sus resultados iniciales fueron prometedores:

- En 2013, Ng desarrolló un modelo que utilizó 3 biomarcadores sintetizados por células intestinales que fueron medidos en el plasma de 20 pacientes con ECN <sup>179</sup>. Uno de sus objetivos fue diferenciar entre los pacientes con buena respuesta al tratamiento médico y los que precisaron tratamiento quirúrgico. Las moléculas que formaron este índice fueron I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein), L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein) y TFF3 (Trefoil Factor 3). En este trabajo se obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100% para identificar a los pacientes que necesitaron tratamiento quirúrgico. Este modelo todavía no ha sido validado como índice pronóstico de tratamiento quirúrgico de ECN en muestras externas.

- En 2014, Sylvester publicó un estudio multicéntrico para discriminar enfermos con ECN que necesitaron tratamiento quirúrgico <sup>180</sup>. Este trabajo estaba dividido en varias partes.

Por una parte Sylvester obtuvo un índice con parámetros clínicos y estudió su rendimiento diagnóstico.

Por otra parte obtuvo un modelo con péptidos de fibrinógeno en orina llamados FGA1826 (fibrinógeno A 1826), FGA1886 (fibrinógeno A

1886) y FGA2659 (fibrinógeno A 2659) y estudió su rendimiento diagnóstico. Finalmente unió los parámetros de ambos modelos (clínico y molecular) y obtuvo un índice final que clasificó correctamente al 100% de pacientes que recibieron tratamiento médico o tratamiento quirúrgico. No obstante este índice combinado tampoco ha sido probado en nuevos estudios por el momento.

Considerando estos resultados es posible que los índices que utilicen biomarcadores moleculares de ECN ofrezcan resultados mejores que los índices fundamentados exclusivamente en parámetros clínicos para predecir el tratamiento quirúrgico de la ECN.

A nivel genético, el estudio de la expresión de receptores TLR (Toll Like Receptor) podría identificar a pacientes con una predisposición mayor para desarrollar necrosis intestinal<sup>181</sup>. Además se ha propuesto que la inducción de ciertos receptores TLR antecede en 48 horas al daño histológico en modelos animales de ECN<sup>137</sup>.

El desarrollo de estas líneas de investigación podría contribuir a la prevención de las consecuencias de la ECN y a anticipar las medidas terapéuticas, médicas o quirúrgicas, para evitar la necrosis intestinal.

*Limitaciones del estudio.*

Las principales limitaciones del estudio son las siguientes:

- La naturaleza retrospectiva del mismo, con las conocidas limitaciones en el momento de plasmar los datos en las historias clínicas, la recogida de datos de las historias clínicas y su codificación.
- El tamaño muestral. Este problema es relativamente frecuente en el ámbito de la investigación en Cirugía Pediátrica y en una patología como la ECN debido a su baja prevalencia.

Obuchowski proporcionó una fórmula para calcular el tamaño muestral necesario para validar una prueba diagnóstica<sup>182</sup>. Éste cálculo requiere conocer datos de estudios previos sobre dicha prueba diagnóstica. El cálculo del tamaño muestral necesario para validar el MDASm y el SNAPPE-II no se pudo realizar al no disponer de datos sobre su sensibilidad y especificidad previas. Debido a ello, se utilizó la muestra disponible en el Hospital La Fe durante el período de estudio, con un tamaño de 89 individuos. Este tamaño podría resultar aceptable, según se muestra en el anexo 1, dependiendo de valores hipotéticos de sensibilidad y especificidad del MDASm y el SNAPPE-II.

En el caso de la muestra del Hospital de Cruces, el tamaño muestral para realizar una validación externa resultó pequeño. Para realizar esta investigación era necesaria una muestra de pacientes procedentes de un centro hospitalario de tercer nivel con un servicio de Cirugía Pediátrica y que hubieran presentado ECN dentro de un período de tiempo igual al



de los pacientes del Hospital La Fe. El Hospital de Cruces reunía estas características aunque de forma ideal, el tamaño de esta muestra de pacientes debería ser mayor.

El tamaño muestral también podría tener influencia en la comparación de los diferentes índices. Al ser éste pequeño, la potencia del estudio para detectar diferencias entre el rendimiento diagnóstico de los índices clínicos podría ser insuficiente. Por ello, sería recomendable que se realizasen estudios multicéntricos cuando fuera necesario realizar comparaciones entre pruebas u opciones de tratamiento en una patología como la ECN.

- La utilización de dos muestras de hospitales diferentes. Aunque el tratamiento de los pacientes con ECN se realizó siguiendo las recomendaciones clínicas estándar, es posible que existieran variaciones pequeñas en el manejo de los enfermos. En el caso de la administración de antibióticos, la variabilidad fue grande, tanto intrahospitalaria como entre ambos centros. No obstante, no se ha demostrado ninguna pauta de tratamiento antibiótico superior al resto en el tratamiento médico de la ECN.
- La investigación tomó sus fundamentos de los estudios sobre pruebas diagnósticas, de forma se evaluó el rendimiento diagnóstico de los índices MDASm, SNAPPE-II y NM para predecir si los pacientes estaban “sanos” (sin necesidad de tratamiento quirúrgico) o “enfermos” (con necesidad de tratamiento quirúrgico). Podría suceder que algunos

de los pacientes que no se intervinieron quirúrgicamente hubieran necesitado tratamiento quirúrgico por deterioro importante de la pared intestinal; dado que no fueron operados se clasificaron como “sanos” (sin necesidad de tratamiento quirúrgico) a pesar de que se desconocía qué grado de afectación intestinal presentaban. Se podría haber incurrido de este modo en un sesgo de verificación diferencial. Este sesgo se minimizó porque al tratarse de un estudio de cohortes existió un período de seguimiento de los pacientes (al menos 90 días) después del momento de aplicación de las pruebas diagnósticas (esto es, después de  $T_0$  y  $T_1$ ): se recogieron los datos clínicos de los casos que no fueron operados para determinar que, en efecto, no necesitaron tratamiento quirúrgico en el período agudo de la ECN.

- Dado que es difícil diferenciar clínicamente a los pacientes con ECN y perforación intestinal aislada, ocho pacientes del Hospital La Fe y dos del Hospital de Cruces entraron en el estudio con el diagnóstico pre-quirúrgico de ECN.
- La ausencia de confirmación del diagnóstico histológico en los pacientes en que no se enviaron muestras al laboratorio de anatomía patológica. Esta limitación podría considerarse menor teniendo en cuenta que en todos los pacientes se realizó una laparotomía exploradora con la correspondiente descripción de los hallazgos quirúrgicos macroscópicos.

## **VI. CONCLUSIONES FINALES**



1. No es posible recomendar la utilización de índices creados a partir de parámetros clínicos como única prueba para tomar la decisión de realizar un tratamiento quirúrgico de enfermos con ECN.
2. Los índices clínicos MDASm y SNAPPE-II no son adecuados para determinar con precisión el momento de una intervención quirúrgica en la ECN. El único momento en que podrían tener utilidad sería en caso de empeoramiento de los pacientes. No obstante, dicha utilidad sería relativa ya que el rendimiento diagnóstico de ambos índices es pobre o regular en ese momento.
3. El SNAPPE-II podría tener interés como herramienta para monitorizar el estado general de pacientes prematuros con ECN.
4. La utilidad del Nuevo Modelo para determinar qué pacientes necesitarían tratamiento quirúrgico en la ECN es limitada.
5. El Nuevo Modelo presentó un rendimiento diagnóstico estadísticamente significativo en todos los análisis realizados en este proyecto, pero su validación en una muestra externa de pacientes no alcanzó resultados satisfactorios: su rendimiento diagnóstico fue solamente regular, sin llegar a 0,8 en la muestra utilizada para su validación.

6. El Nuevo Modelo podría contribuir a la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico en el manejo de los enfermos con ECN junto con el criterio clínico y otras pruebas diagnósticas, tanto en el momento del diagnóstico como en caso de empeoramiento de la enfermedad, pero no debería considerarse una prueba definitiva.
  
7. El porcentaje de enfermos con ECN que necesitan tratamiento quirúrgico es ligeramente superior al 40% y coincide con los datos publicados en la literatura actual.
  
8. La mortalidad de los pacientes con ECN es de aproximadamente el 20% pero se incrementa hasta cifras en torno al 40% en aquellos enfermos que reciben un tratamiento quirúrgico mediante laparotomía.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**





1. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 145–150.
2. Rangel SJ, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. En: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA, (editores). *Principles and practice of pediatric surgery*, 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1251-1264.
3. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012; 39: 387–401.
4. Henry MCW, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 98–109.
5. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129: e298–304. Publicación electrónica 3 Ene 2012.
6. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006; 26: 342–347.
7. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O’Shea TM, Kuban KCK, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* 2010; 157: 751–756.e1. Publicación electrónica 2 Jul 2010.

8. Ta BDP, Roze E, Van Braeckel KNJA, Bos AF, Rassouli-Kirchmeier R, Hulscher JBF. Long-term neurodevelopmental impairment in neonates surgically treated for necrotizing enterocolitis: enterostomy associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21: 58–64.
9. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006; 368: 1271–1283.
10. Schiff CA. Perforation of small intestine in a newborn infant; review of the literature and report of a case in a premature infant, with recovery. *AMA Arch Surg* 1955; 70: 439–442.
11. Hyde GA Jr, Santulli TV. Idiopathic perforation of the small intestine in the neonatal period. *Pediatrics* 1960; 26: 261–264.
12. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975; 55: 376–387.
13. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo M-I, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr* 2010; 157: 972–978.e1–3. Publicación electrónica 21 Jul 2010.
14. De La Torre CA, Miguel M, Martínez L, Aguilar R, Barrena S, Lassaletta L, et al. El riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con cardiopatía congénita. *Cir Pediatr* 2010; 23: 103–106.
15. Kim SS, Albanese A. Necrotizing enterocolitis. En: Grosfeld JL, O’Neill JA Jr, Coran AG, Fonkalsrud EW, (editores). *Pediatric Surgery*, 6ª ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.1427-1445.

16. McGrady GA, Rettig PJ, Istre GR, Jason JM, Holman RC, Evatt BL. An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1165–1172.
17. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011; 158: 403–409.
18. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol* 2012; 36: 294–305.
19. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129: 529–540. Publicación electrónica 20 Feb 2012.
20. Chokshi NK, Guner YS, Hunter CJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 92–99.
21. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 83–91.
22. Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 100–106.

23. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008; 32: 70–82.
24. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 107–113
25. Hackam DJ, Good M, Sodhi CP. Mechanisms of gut barrier failure in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors throw the switch. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 76–82.
26. Hackam DJ, Afrazi A, Good M, Sodhi CP. Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 475415. Publicación electrónica 23 May 2013.
27. Vieten D, Corfield A, Carroll D, Ramani P, Spicer R. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2004; 21: 153–160.
28. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7.
29. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179–201.
30. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17: 213–288.

31. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1688–1691.
32. Hughes DB, Judge TN, Spigland NA. Tension pneumoperitoneum in a child resulting from high-frequency oscillatory ventilation: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 397–399.
33. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 663–666.
34. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 2005; 235: 587–594.
35. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 274–282.
36. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, Jayanthi S, Counsell SJ, Lewis HJ, et al. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105: 510–514.
37. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Akacı O, Özgür T. The efficacy of serial serum amyloid A measurements for diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 835–841.

38. Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 116: 1064–1069.
39. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 2192–2201.
40. Lieberman JM, Sacchetti J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 1997; 121: 335–342.
41. Thuijls G, Van Wijck K, Grootjans J, Derikx JPM, Van Bijnen AA, Heineman E, et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann Surg* 2011; 253: 303–308.
42. Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HAA, Kramer BW, Van Heurn LWE, Buurman WA, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1640–1645.
43. Thuijls G, Derikx JPM, Van Wijck K, Zimmermann LJI, Degraeuwe PL, Mulder TL, et al. Non-Invasive Markers for Early Diagnosis and Determination of the Severity of Necrotizing Enterocolitis. *Ann Surg* 2010; 251:1174–1180.
44. Hwang H, Murphy JJ, Gow KW, Magee JF, Bekhit E, Jamieson D. Are localized intestinal perforations distinct from necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2003; 38: 763–767.

45. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005; 241: 984–989.
46. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M. A comparison of the clinical presentation and outcome of focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 704–706.
47. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res* 2009; 65: 138–144.
48. Holland AJA, Shun A, Martin HCO, Cooke-Yarborough C, Holland J. Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired? *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 489–94.
49. Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in Pathophysiology and Prevention in Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 127–137.
50. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197–202.

51. Lin H-C, Su B-H, Chen A-C, Lin T-W, Tsai C-H, Yeh T-F, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1–4.
52. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192–196.
53. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3:CD005496.
54. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD002971.
55. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 875–884.
56. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164.



57. Downard CD, Renaud E, St. Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2111–2122.
58. Shah D, Sinn JKH. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007448.
59. Fasoli L, Turi RA, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1096–1099.
60. Thyoka M, De Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall N, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg*. 2012; 22: 8–12.
61. Hunter CJ, Chokshi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 1:S14–17.
62. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40:135–148.
63. Pierro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8:223–232.
64. O'Neill JA Jr, Stahlman MT, Meng HC. Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications. *Ann Surg* 1975; 182: 274–279.

65. Martin LW, Neblett WW. Early operation with intestinal diversion for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 252–255.
66. Musemeche CA, Kosloske AM, Ricketts RR. Enterostomy in necrotizing enterocolitis: an analysis of techniques and timing of closure. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 479–483.
67. Harberg FJ, McGill CW, Saleem MM, Halbert R, Anastassiou P. Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 743–746.
68. Griffiths DM, Forbes DA, Pemberton PJ, Penn IA. Primary anastomosis for necrotising enterocolitis: a 12-year experience. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 515–518.
69. Hall NJ, Curry J, Drake DP, Spitz L, Kiely EM, Pierro A. Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weigh less than 1000 g. *Arch Surg* 2005; 140: 1149–1151.
70. Sugarman ID, Kiely EM. Is there a role for high jejunostomy in the management of severe necrotising enterocolitis? *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 122–124.
71. Thyoka M, Eaton S, Kiely EM, Curry JI, Drake DP, Cross KMK, et al. Outcomes of diverting jejunostomy for severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1041–1044.
72. Moore TC. The management of necrotizing enterocolitis by “patch, drain, and wait”. *Pediatr Surg Int* 1989; 4: 110–113.

73. Moore TC. Successful use of the “patch, drain, and wait” laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered “good angiogenesis” involved? *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 356–363.
74. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, Scherer LR 3rd, Villamizar E, Rescorla FJ. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the “clip and drop-back” technique. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 542–545.
75. Pang KKY, Chao NSY, Wong BPY, Leung MWY, Liu KKW. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: a single centre experience. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 85–90.
76. Hofman FN, Bax NMA, Van der Zee DC, Kramer WLM. Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy? *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 481–483.
77. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 117–121.
78. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1977; 12: 963–967.
79. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J. Pediatr. Surg.* 1990; 25: 1034–1036.

80. Takamatsu H, Akiyama H, Ibara S, Seki S, Kuraya K, Ikenoue T. Treatment for necrotizing enterocolitis perforation in the extremely premature infant (weighing less than 1,000 g). *J Pediatr Surg* 1992; 27: 741–743.
81. Azarow KS, Ein SH, Shandling B, Wesson D, Superina R, Filler RM. Laparotomy or drain for perforated necrotizing enterocolitis: who gets what and why? *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 137–139.
82. Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J, Porta R, Krauel X, Garcia-Alix A, et al. Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a prospective study. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1534–1539.
83. Dimmitt RA, Meier AH, Skarsgard ED, Halamek LP, Smith BM, Moss RL. Salvage laparotomy for failure of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in infants with extremely low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 856–859.
84. Lessin MS, Luks FI, Wesselhoeft CW Jr, Gilchrist BF, Iannitti D, DeLuca FG. Peritoneal drainage as definitive treatment for intestinal perforation in infants with extremely low birth weight (<750 g). *J Pediatr Surg* 1998; 33: 370–372.
85. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, Nuchtern JG, Minifee PK, Wesson DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1531–1536.

86. Rovin JD, Rodgers BM, Burns RC, McGahren ED. The role of peritoneal drainage for intestinal perforation in infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 143–147.
87. Sharma R, Tepas JJ, Mollitt DL, Pieper P, Wludyka P. Surgical management of bowel perforations and outcome in very low-birth-weight infants (< or =1,200 g). *J Pediatr Surg* 2004; 39: 190–194.
88. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1210–1213.
89. Blakely ML, Tyson JE, Lally KF, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 2006; 117: e680–e687. Publicación electrónica 20 Mar 2006.
90. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225–2234.
91. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? *Ann Surg* 2008; 248: 44–51.

92. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD006182.
93. Buras R, Guzzetta P, Avery G, Naulty C. Acidosis and hepatic portal venous gas: indications for surgery in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986; 78: 273–277.
94. Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 371–376.
95. Kastenber ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 135–148.
96. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361–387.
97. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
98. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974; 14: 187–196.

99. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; 78: 355–360.
100. Tepas JJ, Sharma R, Hudak ML, Garrison RD, Pieper P. Coming full circle: an evidence-based definition of the timing and type of surgical management of very low-birth-weight (<1000 g) infants with signs of acute intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 418–422.
101. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991; 119: 630–638.
102. McCormack CJ, Emmens RW, Putnam TC. Evaluation of factors in high risk neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 488–491.
103. Thompson A, Bizzarro M, Yu S, Diefenbach K, Simpson BJ, Moss RL. Risk factors for necrotizing enterocolitis totalis: a case-control study. *J Perinatol* 2011; 31: 730–738.
104. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JCY, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol* 2008; 28: 665–674.
105. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 310–313.

106. Bonnard A, Zamakhshary M, Ein S, Moore A, Kim PCW. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE II) in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500 g? *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1170–1174.
107. Meintker L, Ringwald J, Rauh M, Krause SW. Comparison of automated differential blood cell counts from Abbott Sapphire, Siemens Advia 120, Beckman Coulter DxH 800, and Sysmex XE-2100 in normal and pathologic samples. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 641–650.
108. Couselo Jerez M, Ibáñez Pradas V, Marijuán Sahuquillo V, Vila Carbó JJ. Valoración del SNAPPE-II y del Índice de Trastorno Metabólico como predictores de mortalidad en la enterocolitis necrotizante. *Cir Pediatr* 2010; 23: 99–102.
109. Chien L-Y, Whyte R, Thiessen P, Walker R, Brabyn D, Lee SK, et al. Snap-II predicts severe intraventricular hemorrhage and chronic lung disease in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2002; 22: 26–30.
110. Skarsgard ED, MacNab YC, Qiu Z, Little R, Lee SK, Canadian Neonatal Network. SNAP-II predicts mortality among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 2005; 25: 315–319.
111. Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A, Aguiar WW, Silveira RC, Procianoy RS. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica* 2009; 223: 177–182.



112. Dammann O, Naples M, Bednarek F, Shah B, Kuban KCK, O'Shea TM, et al. SNAP-II and SNAPPE-II and the risk of structural and functional brain disorders in extremely low gestational age newborns: the ELGAN study. *Neonatology* 2010; 97: 71–82.
113. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 1148–1155.
114. Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994; 21: 365–387.
115. VanderKolk WE, Kurz P, Daniels J, Warner BW. Liver hemorrhage during laparotomy in patients with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1063–1066.
116. Pumberger W, Kohlhauser C, Mayr M, Pomberger G. Severe liver haemorrhage during laparotomy in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1260–1262.
117. Filan PM, Mills JF, Clarnette TD, Ekert H, Ekert P. Spontaneous liver hemorrhage during laparotomy for necrotizing enterocolitis: a potential role for recombinant factor VIIa. *J Pediatr* 2005; 147: 857–859.
118. Raghavan M, Stansfield J. Spontaneous liver hemorrhage during laparotomy in a preterm infant. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 671–672.

119. Anveden-Hertzberg L, Gauderer MW. Surgery is safe in very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 242–245.
120. Sim R, Hall NJ, De Coppi P, Eaton S, Pierro A. Core temperature falls during laparotomy in infants with necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 45–49.
121. Parelkar SV, Oak SN, Bachani MK, Sanghvi BV, Gupta R, Prakash A, et al. Minimal access surgery in newborns and small infants; five years experience. *J Minim Access Surg* 2013; 9: 19–24.
122. O'Connor A, Sawin RS. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133: 875–880.
123. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res* 2009; 157: 275–278.
124. Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, Goelz R, Arand J, et al. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: a single-center experience and a review of the literature. *Neonatology* 2012; 101: 285–292.
125. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285–1293.

126. Swets JA, Getty DJ, Pickett RM, D'Orsi CJ, Seltzer SE, McNeil BJ. Enhancing and evaluating diagnostic accuracy. *Med Decis Making* 1991; 11: 9–18.
127. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 661–670.
128. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. En: Knottnerus JA (editor). *The Evidence base of clinical diagnosis*. London: BMJ Books; 2002. p.19-38.
129. Irwig LM, Bossuyt PM, Glasziou PP, Gatsonis C, Lijmer JG. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy will travel. En: Knottnerus JA (editor). *The Evidence base of clinical diagnosis*. London: BMJ Books; 2002. p.95-116.
130. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. *Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos*. 5ª ed. Barcelona: Signo; 2012.
131. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494–499.
132. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol* 2013; 40: 69–78.
133. Lijmer JG, Bossuyt PM. Diagnostic testing and prognosis: the randomised controlled trial in diagnostic research. En: Knottnerus JA (editor). *The Evidence base of clinical diagnosis*. London: BMJ Books; 2002. p.61-80.

134. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, Neal M, Good M, Siggers R, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res* 2011; 69: 183–188.
135. Good M, Siggers RH, Sodhi CP, Afrazi A, Alkhudari F, Egan CE, et al. Amniotic fluid inhibits Toll-like receptor 4 signaling in the fetal and neonatal intestinal epithelium. *Proc Natl Ac Sci USA* 2012; 109: 11330–11335. Publicación electrónica 25 Jun 2012.
136. Sodhi CP, Neal MD, Siggers R, Sho S, Ma C, Branca MF, et al. Intestinal Epithelial Toll-Like Receptor 4 Regulates Goblet Cell Development and Is Required for Necrotizing Enterocolitis in Mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 708–718.e1-5. Publicación electrónica 13 Jul 2012.
137. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Ac Sci USA* 2013; 110: 9451–9456. Publicación electrónica 6 May 2013.
138. Pérez González JM. Anoxia del recién nacido. En: Cruz Hernández M (editor). *Manual de pediatría*. Madrid: Ergon; 2003. p.66-69.
139. Scherer LR III. Peptic ulcer and other conditions of the stomach. En: Grosfeld JL, O'Neill JA Jr, Coran AG, Fonkalsrud EW, (editores). *Pediatric Surgery*, 6ª ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.1225-1241.

140. Cozzi C, Aldrink J, Nicol K, Nicholson L, Cua C. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease. *J Perinatol* 2013; 33: 783–785.
141. Bolisetty S, Lui K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1226–1230.
142. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1039–1042.
143. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2013; 6: 125–130.
144. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: The relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 492–496.
145. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2003; 23: 286–290.

146. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 206–210.
147. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 437–442.
148. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966–1972.
149. Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD002972.
150. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD002971.
151. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001970.
152. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD001970.

153. Mally P, Golombek S, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of Necrotizing Enterocolitis with Elective Packed Red Blood Cell Transfusions in Stable, Growing, Premature Neonates. *Am J Perinatol* 2006; 23: 451–458.
154. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010; 30: 54–57.
155. Couselo M, Aguar M, Ibáñez V, Mangas L, García-Sala C. Relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y la gravedad de la enterocolitis necrotizante en prematuros. *Cir Pediatr* 2011; 24: 137–141.
156. Elabiad MT, Harsono M, Talati AJ, Dhanireddy R. Effect of birth weight on the association between necrotising enterocolitis and red blood cell transfusions in  $\leq 1500$  g infants. *BMJ Open* 2013; 3: e003823.
157. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007; 27: 661–671.
158. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 27–51.
159. Ragazzi S, Pierro A, Peters M, Fasoli L, Eaton S. Early full blood count and severity of disease in neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 376–379.

160. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994; 94: 76–82.
161. Krauel J, Salvado A, Mira A, Orellana N, Calvet I, Molina V, et al. Determinación simultánea de la proteína C reactiva cuantitativa y de neutrófilos inmaduros en recién nacidos normales, patológicos e infectados. *An Esp Pediatr* 1987; 27: 257–260.
162. Krediet T, Gerards L, Fleer A, Van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992; 20: 479–485.
163. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 799–802.
164. Gregory J, Hey E. Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch Dis Child* 1972; 47: 747–753.
165. Juul SE, Haynes JW, McPherson RJ. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in hospitalized preterm infants. *J Perinatol* 2004; 24: 150–157.
166. Sarkar S, Bhagat I, Hieber S, Donn SM. Can neutrophil responses in very low birth weight infants predict the organisms responsible for late-onset bacterial or fungal sepsis? *J Perinatol* 2006 Aug; 26: 501–505.
167. Engle WD, Rosenfeld CR, Mouzinho A, Risser RC, Zeray F, Sanchez PJ. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics* 1997; 99: E10.



168. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91: 617–623.
169. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138: 92–100.
170. Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 6ª ed. Barcelona: Signo; 2011.
171. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. En: Knottnerus JA (editor). *The Evidence base of clinical diagnosis*. London: BMJ Books; 2002. p.39-60.
172. Martí H, Pérez-Bárcena J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E, et al. Análisis de la asociación entre un tratamiento y un acontecimiento de interés en estudios observacionales utilizando la probabilidad de recibir el tratamiento (Propensity Score). Un ejemplo con la reperfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:126–136.
173. Leante-Castellanos JL, Lloreda-García JM, García-González A, Llopis-Baño C, Fuentes-Gutiérrez C, Alonso-Gallego JÁ, et al. Central-peripheral temperature gradient: an early diagnostic sign of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants. *J Perinat Med* 2012; 40:571–576.

174. Starmans R, Muris JW, Fijten GH, Schouten HJ, Pop P, Knottnerus JA. The diagnostic value of scoring models for organic and non-organic gastrointestinal disease, including the irritable-bowel syndrome. *Med Decis Making* 1994; 14: 208–216.
175. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Møller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 118–125.
176. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–843.
177. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozycki HJ. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1453–1457.
178. Sylvester KG, Ling XB, Liu GY, Kastenber ZJ, Ji J, Hu Z, et al. Urine protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. *J Pediatr* 2014; 164: 607–612.e7. Publicación electrónica 14 Ene 2014.
179. Ng PC, Chan KY, Poon TC. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 149–159.
180. Sylvester KG, Ling XB, Liu GY, Kastenber ZJ, Ji J, Hu Z, et al. A novel urine peptide biomarker-based algorithm for the prognosis of necrotising enterocolitis in human infants. *Gut* 2014; 63: 1284–1292.

181. Szebeni B, Szekeres R, Rusai K, Vannay A, Veres G, Treszl A, et al. Genetic polymorphisms of CD14, toll-like receptor 4, and caspase-recruitment domain 15 are not associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 27–31.
182. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res* 1998; 7: 371–392.



## **VIII. APÉNDICE**



**Anexo 1. Listado de variables recogidas en la investigación.**

1. *Variables demográficas.*

- Fecha de nacimiento.
  - Edad gestacional (*semanas*).  
Tiempo transcurrido desde la fecha de la última regla hasta el día del nacimiento.
  - Peso en el momento del nacimiento (*gramos*).
  - Sexo del paciente (variable categórica *masculino* o *femenino*).
  - Puntuación Apgar en el primer minuto de vida y en el quinto minuto de vida (*1 a 10 puntos*).
  - Niveles de hemoglobina (*mg/dL*) y hematocrito (%) tras el nacimiento.
  - Existencia de malformaciones detectadas durante la exploración física o mediante pruebas complementarias realizadas durante el ingreso.
  - Hemorragia intraperiventricular (variable categórica ordinal con *grados entre I y IV*).
  - Persistencia del ductus arterioso. Variable categórica (*si* o *no*).
  - Fecha de inicio de la alimentación enteral.
  - Tipo de alimentación. Variable cualitativa en la cual se tomaron las siguientes categorías: *lactancia materna* y *lactancia artificial*.
  - Pequeño para edad gestacional (Percentil de talla <3). Variable categórica (*si* o *no*) recogida para el cálculo del índice SNAPPE-II.
2. *Terapias previas al diagnóstico de ECN*

- Intervenciones quirúrgicas previas al diagnóstico de la ECN. Variable categórica (*si o no*).
- Número de transfusiones de concentrado de hematíes previas al diagnóstico de ECN.
- Volumen de concentrado de hematíes transfundido (*mL*).
- Terapia mediante soporte ventilatorio. Variable cualitativa en la cual se tomaron las siguientes categorías:

*Ninguna.*

*CPAP* (Presión Positiva Continua en la vía Aérea, del inglés “Continuous Positive Airway Presssure”).

*BiPAP* (Presión positiva Bifásica de la Vía Aérea, del inglés “Bilevel Positive Airway Pressure”)

*SIMV* (Ventilación Mandatoria Intermitente Sincronizada, del inglés “Synchronized Intermitent Mandatory Ventilation”)

*SIPPV* (Ventilación con Presión Positiva Intermitente Sincronizada, del inglés “Synchronized Intermitent Positive Pressure Ventilation”)

*PSV* (Ventilación con Soporte de Presión, del inglés “Pressure Support Ventilation”)

*VAFO* (Ventilación de Alta Frecuencia).

- Administración de fármacos inotropos. Variable categórica (*si o no*).
- Administración de ibuprofeno. Variable categórica (*si o no*).



3. *Síntomas y signos en el momento del diagnóstico y en el momento de control:*
- Estadio de Bell en el momento del diagnóstico. Variable categórica ordinal con los siguientes categorías: *Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb* siguiendo los criterios del estadiaje de Bell modificado.
  - Estadio de Bell en el momento de control. Variable categórica ordinal con los siguientes categorías: *Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb* siguiendo los criterios del estadiaje de Bell modificado.
  - Hallazgos radiológicos en el momento del diagnóstico. Variable cualitativa en la cual se tomaron las siguientes categorías: *normalidad, dilatación generalizada de asas intestinales, neumatosis intestinal, gas portal, neumoperitoneo, silencio abdominal, asa intestinal fija.*
  - Hallazgos radiológicos en el momento de control. Variable cualitativa en la cual se tomaron las siguientes categorías: *normalidad, dilatación generalizada de asas intestinales, neumatosis intestinal, gas portal, neumoperitoneo, silencio abdominal, asa intestinal fija.*
  - Plaquetas en el momento del diagnóstico (*unidades/microlitro*)
  - Plaquetas en el momento de control (*unidades/microlitro*).
  - Leucocitos en el momento del diagnóstico (*unidades/microlitro*).
  - Leucocitos en el momento de control (*unidades/microlitro*).
  - Neutrófilos en el momento del diagnóstico (*unidades/microlitro*).
  - Neutrófilos en el momento de control (*unidades/microlitro*).
  - pH sérico en el momento del diagnóstico.

- pH sérico en el momento de control.
- Exceso de bases sérico en el momento del diagnóstico (*milimoles/litro*).
- Exceso de bases sérico en el momento de control (*milimoles/litro*).
- Sodio en el momento del diagnóstico (*miliequivalentes/litro*).
- Sodio en el momento de control (*miliequivalentes/litro*).
- Tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica en el momento del diagnóstico (*mm Hg*).
- Tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica en el momento de control (*mm Hg*).
- Temperatura en el momento del diagnóstico (*grados Celsius*).
- Temperatura en el momento de control (*grados Celsius*).
- Presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) en el momento del diagnóstico (*mm Hg*).
- Presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) en el momento de control (*mm Hg*).
- Fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) en el momento del diagnóstico (%).
- Fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) en el momento de control (%).
- Saturación de oxígeno transcutánea (Sat O<sub>2</sub>) en el momento del diagnóstico (%).

Dado que la medición de la saturación de oxígeno transcutánea suele realizarse de forma horaria y puede presentar oscilaciones importantes, se calculó la mediana de la medición en el momento del diagnóstico y de las 4 mediciones previas.

- Saturación de oxígeno transcutánea (Sat O<sub>2</sub>) en el momento de control (%).

Dado que la medición de la saturación de oxígeno transcutánea suele realizarse de forma horaria y puede presentar oscilaciones importantes, se calculó la mediana de la medición en el momento de control y de las 4 mediciones previas.

- Diuresis en el momento del diagnóstico (*mL/h*).
- Diuresis en el momento de control (*mL/h*).
- Resultado de un hemocultivo tomado tras el inicio de la ECN. Variable categórica (*positivo o negativo*).
- Convulsiones previas al momento del diagnóstico (número de crisis *comiciales*).
- Convulsiones previas al momento de control (*número de crisis comiciales*).
- Pauta antibiótica utilizada para el tratamiento de la ECN.
- Fecha de la laparotomía exploradora para el tratamiento de la ECN durante su fase aguda.
- Hallazgos quirúrgicos durante la laparotomía exploradora. Variable cualitativa en la cual se tomaron las siguientes categorías: *sin signos de ECN, neumatosis intestinal, isquemia intestinal, necrosis intestinal, perforación intestinal*.
- Técnica quirúrgica empleada durante la laparotomía exploradora para el tratamiento de la ECN.

- Resultado del estudio histológico de las piezas quirúrgicas obtenidas durante la laparotomía exploradora, realizado por un miembro del servicio de Anatomía Patológica.
- Fecha de exitus.
- Causa clínica del exitus.
- Resultado de la necropsia.

Las unidades de temperatura se tomaron inicialmente en grados Celsius. Cuando fue necesario utilizar la temperatura para determinar la puntuación del índice SNAPPE-II se realizó la transformación pertinente a grados Fahrenheit para utilizar las mismas unidades que dicho índice. Esta transformación se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$F = 1,8 \times C + 32$$

*F: Grados Fahrenheit; C: Grados Celsius*

El cálculo de la tensión arterial media, necesario para obtener la puntuación del MDASm se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$TAM = TAS/3 + 2 \times TAM/3$$

*TAM: Tensión arterial media; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial sistólica.*

**Anexo 2. Tamaño muestral.**

**Tabla 61.** Tamaño muestral necesario para evaluar el rendimiento diagnóstico de una prueba teniendo en cuenta valores de especificidad y sensibilidad asumidos que van desde el 80% al 99% con un error absoluto del 10%.

<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Error absoluto</i>	<i>Tamaño muestral</i>
99	99	10	11
99	95	10	32
99	90	10	59
99	85	10	82
99	80	10	104
95	99	10	48
95	95	10	48
95	90	10	59
95	85	10	82
95	80	10	104
90	99	10	88
90	95	10	88
90	90	10	88
90	85	10	88
90	80	10	104
85	99	10	123
85	95	10	123
85	90	10	123
85	85	10	123
85	80	10	123
80	99	10	156
80	95	10	156
80	90	10	156
80	85	10	156
80	80	10	156

**Anexo 3. Bondad del ajuste del modelo. Muestra del Hospital La Fe.**

La verosimilitud del modelo tomando únicamente la constante y expresada como

Logaritmo neperiano de la verosimilitud multiplicado por -2 fue igual a:

$$-2LL(0) = 112,894$$

La verosimilitud del modelo con las variables predictoras sodio, diuresis, tensión arterial media, temperatura, ratio SaturaciónO/FiO expresada como Logaritmo neperiano de la verosimilitud multiplicado por -2 fue igual a:

$$-2LL = 73,458$$

La razón de verosimilitud del modelo estimado resultó igual a:

$$\chi^2 = 39,436; p < 0,001$$

El índice  $R^2$  corregido de Nagelkerke resultó igual a:

$$R^2 = 0,513$$

La calibración del modelo (concordancia entre las probabilidades observadas en la muestra y las predichas por el modelo de regresión) se estimó utilizando la prueba de Hosmer y Lemeshow:

$$\chi^2 = 12,477; p = 0,131$$