



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Valencia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

290E Pediatría y sus Especialidades

TESIS DOCTORAL

**Análisis de los factores epidemiológicos y clínicos implicados en el desarrollo  
de la enterocolitis necrosante**

**Tesis doctoral presentada por:**

Laura Martínez Rodríguez

**Dirigida por:**

Profesora Cecilia Martínez Costa

Profesor Javier Estañ Capell

Profesor Juan Brines Solanes

Valencia, 2015



Cecilia Martínez Costa, Doctora en Medicina y Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina Y Odontología de Valencia.

Javier Estañ Capell, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina Y Odontología de Valencia.

Juan Brines Solanes, Doctor en Medicina y Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina Y Odontología de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Análisis de los factores epidemiológicos y clínicos implicados en el desarrollo de la enterocolitis necrosante”** ha sido realizado íntegramente por Doña Laura Martínez Rodríguez bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo está concluido y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Valencia a 18 de Septiembre de 2015.

Fdo. Profesora  
Cecilia Martínez Costa

Fdo. Profesor  
Javier Estañ Capell

Fdo. Profesor  
Juan Brines Solanes



A mi padre,

A Eduardo y a nuestra pequeña Emma



## AGRADECIMIENTOS

A mi padre, porque este trabajo es fruto de su generosidad ilimitada y su confianza absoluta en mi capacidad. Porque con el ejemplo de su vida aprendí lo que significaba ser médico. Por su bondad.

A Cecilia y a Javier, amigos, compañeros y directores de tesis. Gracias por vuestro tesón y apoyo en los momentos más difíciles de la elaboración de esta tesis, sin vosotros no habría llegado a puerto. Por haberme animado desde el principio, por haberme transmitido la importancia de realizar un trabajo minucioso dando relevancia a los detalles, por creer en ella más que yo...Gracias de verdad por todo lo que me habéis enseñado, ha sido un verdadero placer haber contado con vosotros para este proyecto, creo que formamos un bonito equipo.

Al Dr.Brines, gracias por tus siempre oportunas aportaciones a esta tesis, por tu respaldo, cercanía y confianza. Por todo lo que he aprendido de tus enseñanzas.

A Jaime Fons, el origen de esta tesis es fruto de tu buen hacer y profesionalidad. Mil gracias por tu generosidad; eres un modelo de jefe, pediatra y amigo.

A José Domingo Bermúdez, gracias por tu infinita paciencia ante mi ignorancia estadística...¡ahora, casi, casi, entiendo tu idioma!

Gracias al personal de Archivos, desde el sótano hacéis que todo el hospital pueda funcionar; gracias Pepe por dejarme pedir una y otra vez las mismas historias.

A Susi, por hacerme tantos y tantos favores, y además siempre con una sonrisa. A Carmen, que fue un ejemplo de buena profesional y compañera, ¡facilitándome incluso las historias que no existían!

A todos los compañeros, médicos y enfermeras, que habéis contribuido con vuestro trabajo diario a la elaboración de esta tesis...sobre todo a los de letra bonita.

A mis amigos de Neonatal, Agustín, Luis y Verónica (¡cómo me alegro de que hayas vuelto!), espero seguir aprendiendo mucho con vosotros.

A todos los prematuros y a sus padres, por lo que me enseñaron cuando nacieron y por lo mucho que he aprendido más tarde buceando en sus historias. Ojalá los esfuerzos de todos hagan vuestra vida mejor.

A mis amigas de siempre, las *Cármenes* y MJ, y a las que hice después, Rous, Teresa, Vero ...¡tenemos tanto que celebrar!

A mis suegros Alicia y Jaime, sin vuestra ayuda, sin lugar a dudas, nunca habría puesto el punto final. Gracias por vuestro cariño incondicional.

A mi gran familia: mis padres, mis hermanos y Concheta, porque todos somos un poco resultado de todos. Gracias mamá por ser tan fuerte, por aglutinarnos a todos a tu alrededor.

Y a mi pequeña familia: Emma y Eduardo, nunca soñé que pudiera ser tan perfecto.

Las circunstancias hicieron que este proyecto se dilatara en el tiempo; los altibajos se han ido superando gracias a muchas personas...realmente es una suerte tener tanto y a tantos que agradecer.

Y finalmente creo que le debo mucho la propia tesis; a ella, a ratitos tan odiada; me has ilusionado y desilusionado intermitente e indistintamente, pero ¡me has dejado muchas ganas de continuar!

## ÍNDICE

<b>1. ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>12</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Concepto .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Antecedentes históricos.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Magnitud del problema .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Clasificación.....</b>	<b>22</b>
2.4.1 ECN clásica o del RNPT .....	25
2.4.2 ECN asociada a transfusión de concentrado de hematíes .....	26
2.4.3 ECN del RNAT o “casi a término” .....	26
2.4.4 ECN viral .....	27
2.4.5 Alergia a las proteínas de leche de vaca.....	28
<b>2.5 Patogenia .....</b>	<b>28</b>
2.5.1 Inmadurez digestiva .....	31
2.5.2 Colonización intestinal .....	34
2.5.3 Sistema inmune y respuesta inflamatoria.....	43
<b>2.6 Presentación clínica y diagnóstico.....</b>	<b>45</b>
<b>2.7 Tratamiento.....</b>	<b>51</b>
<b>2.8 Prevención.....</b>	<b>55</b>
2.8.1 Lactancia materna .....	55
2.8.2 Pautas de alimentación .....	58
2.8.3 Prebióticos, probióticos y postbióticos .....	68

2.8.4	Otras medidas preventivas.....	71
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>73</b>
<b>4.</b>	<b>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>75</b>
<b>4.1</b>	<b>Pacientes .....</b>	<b>77</b>
<b>4.2</b>	<b>Método.....</b>	<b>78</b>
4.2.1	Variables comunes a toda la muestra (Fase 1).....	78
4.2.2	Variables específicas del estudio caso/control (Fase 2).....	79
4.2.3	Variables específicas de los casos .....	79
<b>4.3</b>	<b>Métodología estadística.....</b>	<b>80</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>83</b>
<b>5.1</b>	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA .....</b>	<b>83</b>
<b>5.2</b>	<b>ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES .....</b>	<b>95</b>
5.2.1	Comparación de las características generales de los casos y controles .....	95
5.2.2	Estudio de los casos/controles en los cuatro días anteriores al diagnóstico.....	111
5.2.3	Resumen de las variables estudiadas y análisis de regresión logística...	120
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
<b>6.1</b>	<b>Sobre el diseño del estudio y sus limitaciones .....</b>	<b>123</b>
<b>6.2</b>	<b>Sobre los datos epidemiológicos .....</b>	<b>126</b>
<b>6.3</b>	<b>Sobre los factores de riesgo de la enfermedad .....</b>	<b>127</b>
<b>6.4</b>	<b>Sobre las manifestaciones precoces de la enfermedad .....</b>	<b>131</b>

6.5	Sobre las medidas preventivas .....	135
6.6	Sobre las prácticas alimentarias .....	138
7.	CONCLUSIONES.....	145
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	147
8.1	Bibliografía ordenada por orden de aparición .....	147
8.2	Bibliografía ordenada por orden alfabético .....	163
9.	ANEXO I: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS .....	181
10.	ANEXO II. NOTAS A LAS TABLAS .....	195
11.	ANEXO III: TEST BINOMIALES DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO DE LA MUESTRA REALIZADOS POR GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL TOMADOS DOS A DOS. 205	
12.	ANEXO IV: DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .....	213
13.	ÍNDICE DE TABLAS.....	225
14.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	229

## 1. ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AEG:** adecuado a su edad gestacional

**AN:** alimentación nutritiva

**CMV:** citomegalovirus

**CPAP:** presión continua en la vía aérea, del inglés *continuous positive airway pressure*

**DC:** débito continuo

**DI:** débito intermitente

**EAB:** equilibrio ácido base

**EB:** exceso de bases

**EC:** edad cronológica

**ECN:** enterocolitis necrosante

**EG:** edad gestacional

**EGF:** factor de crecimiento epidérmico

**EGFs:** factor de crecimiento epidérmico salivar

**eNOS:** óxido nítrico sintetasa endotelial

**EPM:** edad postmenstrual

**ET:** endotelina

**ET-1:** endotelina 1

**FOS:** fructooligosacáridos

**GEG:** grande para la edad gestacional

**GMPC:** Guanosín monofosfato cíclico

**GOS:** galactooligosacáridos

**HCL:** ácido clorhídrico

**HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valencia

**ILs:** interleuquinas, el plural de interleucina (IL)

**INF:** interferón

**LA:** líquido amniótico

**LHD:** leche humana donada

**LM:** leche materna

**LN:** longitud al nacimiento

**MAMPS:** complejos microorganismos –TLRs específico

**NEM:** nutrición enteral mínima

**NF-kB:** factor nuclear kB

**NICHD:** *National Institute of Child Health and Human Development*

**NO:** óxido nítrico, del inglés *nitric oxide*

**NP:** nutrición parenteral

**NPO:** *nil per os*

**PA:** presión arterial

**PAF:** factor activador de plaquetas, del inglés *platelet activating factor*

**PAF-AH:** factor activador de plaquetas acetil hidrolasa, del inglés *PAF-acetylhydrolase*

**PAM:** presión arterial media

**PC:** perímetro cefálico

**PCR:** proteína C reactiva

**PDA:** persistencia del ductus arterioso

**PEG:** pequeño para la edad gestacional

**PIE:** perforación intestinal espontánea

**PGs:** prostaglandinas

**PLA-2:** fosfolipasa sintetasa 2

**PN:** peso al nacimiento

**RCIU:** retraso de crecimiento intrauterino (PN < p10)

**RG:** residuo gástrico

**rhLF:** lactoferrina humana recombinante

**RI:** respuesta inflamatoria

**RN:** recién nacido

**RNAT:** recién nacido a término (EG 37-42)

**RNBPN:** recién nacido de bajo peso al nacimiento (PN< 2500 g.)

**RNMBPN:** recién nacido de muy bajo peso al nacimiento (PN< 1500 g.)

**RNA:** ácido ribonucleico mensajero

**RNPT:** recién nacido pretérmino (EG<37 sem.)

**RPM:** rotura prematura de membranas

**SI:** sistema inmune

**SOGE:** solución oral glucoelectrolítica

**TLRs:** receptores toll-like, del inglés *toll-like receptors*

**TNF:** factor de necrosis tumoral, del inglés *tumor necrosis factor*

**TRAGI:** afectación aguda intestinal tras transfusión de concentrado de hematíes, del inglés *transfusion-related acute gut injury*

**VAFO:** ventilación de alta frecuencia oscilatoria

**VC:** vasoconstricción

**VD:** vasodilatación

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial, del inglés *vascular endothelial growth factor*

**VMC:** ventilación mecánica convencional

**VON:** *Vermont Oxford Network*



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 CONCEPTO

El término de enterocolitis necrosante (ECN) hace referencia a un aspecto anatómo-patológico de la enfermedad que describe la inflamación intestinal local con destrucción de la pared muscular que desencadena, en estadios avanzados, la perforación y consecuente inflamación e infección del peritoneo (peritonitis). Esta respuesta inflamatoria (RI) no se limita al tracto intestinal sino que origina una respuesta sistémica que explica la expresión clínica de la enfermedad.

Utilizamos el término enterocolitis necrosante y no el anglicismo necrotizante, porque consideramos que los tejidos se necrosan, no se necrotizan.

### 2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La ECN es una enfermedad relativamente moderna; los antecedentes históricos de esta entidad fueron descritos ampliamente por Obladen en su trabajo publicado en 2009,<sup>1</sup> que constituye un excelente resumen acerca de la evolución de la enfermedad.

En 1823, *el Athénée de Médecine* de París convoca un premio científico sobre la inflamación de la mucosa intestinal resultando ganador un médico interno de 24 años, Charles-Michel Billard, por un libro titulado *“De la membrane muqueuse gastro-intestinale dans l'état sain et dans l'état inflammatoire”*, realizado a partir de 81 observaciones practicadas en el Hôtel-Dieu of Angers, entre los que no se encuentra ningún neonato. A partir del premio completa su formación en el Hôpital des Enfants Trouvés y en 1825 publica una descripción anatómo-patológica de la enfermedad, en los siguientes términos: *“Cuando se libera aire en el tejido celular submucoso, la membrana interna de los intestinos está elevada, su tejido delgado y flexible cede al escape de pequeñas burbujas de aire que, reunidas en masas irregulares, de aspecto blancuzco y de consistencia blanda y, por así decirlo, elástica, son crepitantes al tacto y*

*forman, acá y allá, sobre la superficie interna del tubo digestivo, elevaciones análogas a las del agua jabonosa acabada de agitar".<sup>2</sup>*

A mediados del siglo XX comienzan a crearse las primeras unidades neonatales en Europa. En 1931, Arvo Ylppö, que llegaría a ser director del Hospital Infantil de Helsinki, organizó la primera unidad de cuidados específicos para prematuros en Alemania y describe un caso de ECN en 1931. Entre 1941 y 1943, Heinrich Willi, director desde 1937 de la primera unidad neonatal de Suiza, describe 62 casos de enfermedad en RN, de los cuales 49 eran RN de bajo peso al nacimiento (RNBP) (en referencia a los nacidos con peso inferior a < 2500 g). En 1948, Kurt Schmidt y Karl Quaiser, describen en Graz 85 casos de ECN en RN, la mayoría pretérmino, todos ellos alimentados con leche materna (LM), que mueren por lo que ellos llaman "*enterocolitis ulcerosa necroticans*".

Salvo los datos referidos, durante la primera parte del siglo pasado, los conocimientos acerca de la ECN quedaban circunscritos al área de la investigación, tanto es así, que Schaffer en su "*Diseases of the Newborn*" de 1963 no menciona la enfermedad.

Posteriormente, con el desarrollo de las unidades neonatales modernas, la entidad se define como una enfermedad propia de los recién nacidos pretérmino (RNPT). En los últimos años, gracias a los avances en la atención médica al neonato crítico (corticoides prenatales, administración de surfactante, catéteres centrales y nuevos modelos de ventiladores mecánicos entre otros) se ha conseguido aumentar sensiblemente la supervivencia de RN de menor peso y edad gestacional (EG), perfilándose la ECN como una entidad propia del RNBP referida en todos los tratados de neonatología y que ocasiona cerca de 6.000 entradas en bases de datos especializadas como PubMed.

### 2.3 MAGNITUD DEL PROBLEMA

Con el progreso tecnológico aplicado a las unidades de cuidados intensivos neonatales y el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP), la ECN ha pasado de ser una entidad prácticamente desconocida a constituir uno de los problemas que más preocupa a la Neonatología.

En un estudio epidemiológico realizado en el año 2000<sup>3</sup> con datos procedentes de los informes de alta de 2.700 hospitales públicos y privados de USA (que dan asistencia a 2,5 millones de nacimientos), se refiere una ratio de 109,9 / 100.000 RN vivos (base de datos 2000 Kid`s). Otros estudios realizados que refieren un 10% de ECN en la población de RNMBP y de 1,0-7,5 en el total de todos los ingresos en unidades neonatales estadounidenses integradas en *el National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network*.<sup>4</sup>

A partir de la base de datos *Vermont Oxford Network (VON)* que abarca 362 instituciones (325 USA, 6 Canadá, 31 resto del mundo) y un total de 111.448 RNMBP en el año 2009, Fitzgibbons et al<sup>5</sup> describen una incidencia de la enfermedad del 12% en RN con un peso al nacimiento (PN) entre 501-750 g y de un 3,3% cuando el PN es de 1.251 a 1.500 g.

Los últimos estudios epidemiológicos de USA y Canadá<sup>6</sup> sitúan la incidencia de la ECN en un 7% de los RNPT entre 500-1.500 g de PN.

La red europea EuroNeoNet<sup>7</sup> (que recoge datos de 38 redes de 11 países europeos distintos (incluida la red SEN1.500 española en la que nuestra unidad está integrada) refiere una incidencia de ECN del 5,5% en el 2013 y de un 3,3% en el 2012, con un total de RN incluidos de 7.437 y 5.765 neonatos respectivamente (tablas 1a y 1b).

ECN por EG (sem.)		< 24		24-25		26-27		28-29		30-31		>31		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AÑO 2012	Niños (n)	72	1,2	560	9,7	1021	17,7	1381	24	1819	31,6	912	15,8	5765	100
	Casos de ECN*	5	7,1	43	8,2	54	5,5	47	3,5	31	1,7	8	0,9	188	3,3
AÑO 2013	Niños (n)	77	1,1	640	9,5	1122	16,7	1615	24	2187	32,6	1075	16	6716	100
	Casos de ECN*	11	14,3	74	11,6	95	8,5	78	4,8	56	2,6	20	1,9	334	5

**Tabla 1a:** Incidencia ECN años 2012 y 2013 según EG.

ECN: enterocolitis necrosante; n: número de niños registrados; \* Recién nacidos fallecidos en la sala de partos excluidos.

Datos tomados de la red EuroNeoNet.<sup>7</sup>

ECN por PN (g.)		< 501		501-750		751-1000		1001-1250		1251-1500		>1500		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AÑO 2012	Niños (n)	76	1,3	632	11	1140	19,8	1370	23,8	1885	32,7	692	12	5765	100
	Casos de ECN*	6	8	45	7,5	56	5,1	45	3,4	26	1,4	10	1,4	188	3,3
AÑO 2013	Niños (n)	111	1,7	752	11,2	1311	19,5	1573	23,4	2158	32,1	811	12,1	6716	100
	Casos de ECN*	16	14,5	95	12,7	98	7,5	58	3,7	55	2,6	12	1,5	334	5

**Tabla 1b:** Incidencia ECN años 2012 y 2013 según PN.

ECN: enterocolitis necrosante; n: número de niños registrados; \* Recién nacidos fallecidos en la sala de partos excluidos.

Datos tomados de la red EuroNeoNet.<sup>7</sup>

La mortalidad de la enfermedad, como se refleja en la tabla 2, es muy elevada estimándose en torno al 15% aunque existe una variabilidad en función de los centros, siendo superior en aquellos pacientes sometidos a cirugía (normalmente en relación con mayor prematuridad y menor PN), en los cuales la cifra puede alcanzar hasta un 20-30% de los RN afectos.<sup>3,5,6</sup>

PN (g)	ECN (n)	Riesgo de ECN (%)	Mortalidad (%)	OR ajustado (95% CI)
501-750	1568	12,0	42,0	1,6 (1,4-1,8)
751-1000	1569	9,2	29,4	3,6 (3,1-4,2)
1001-1250	1063	5,7	21,3	7,5 (6,2-9,1)
1251-1500	758	3,3	15,9	9,9 (7,3-13,4)

**Tabla 2:** Rango de enfermedad y mortalidad de ECN según el PN (n=71.808).

PN, peso al nacimiento; ECN, enterocolitis necrosante; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza. Datos de la red VON 2005-2006; tomados de Fitzgibbons SC, et al.<sup>5</sup>

A largo plazo, los RN que sobreviven desarrollan en mayor grado secuelas digestivas y neurológicas. Existen muchos estudios realizados con poblaciones pequeñas que refieren una repercusión importante evolutiva en el desarrollo neurosensorial; sin embargo, Hintz et al,<sup>8</sup> en un estudio multicéntrico utilizando la base de datos de la *NICHD* de los RNMBP nacidos desde 1995 a 1999, evalúa el desarrollo neurosensorial y somatométrico de los RNMBP y comparan a la edad corregida de 18-22 meses, aquellos que no han padecido la enfermedad con aquellos que sí han presentado ECN médica y quirúrgica, estudiando si ambos factores son a su vez factores de riesgo independientes para un desarrollo neurosensorial anómalo. De este importante estudio se desprende que la ECN quirúrgica y no la médica,

constituye, por sí misma, un factor de riesgo para un desarrollo neurosensorial deficitario.

La importante repercusión asistencial de esta entidad hace suponer que el coste económico global de la enfermedad es muy elevado. En USA,<sup>6</sup> se estima que comporta un gasto asistencial que oscila entre 500 millones y 1.000 millones de dólares anuales. Se ha calculado que la estancia hospitalaria de ECN sin tratamiento quirúrgico se prolonga hasta 20 días y con tratamiento quirúrgico se alcanzan los 60 días de hospitalización. La secuela más grave de la ECN que requiere tratamiento quirúrgico es el síndrome de intestino corto considerándose a la ECN como la causa más frecuente del mismo. En estos casos se estima que el coste en USA puede alcanzar 1,5 millones de dólares por niño por un período de 5 años. En un estudio realizado entre 1998-2002 en el *CS Mott Children`s Hospital of the University of Michigan*,<sup>9</sup> en el que la ECN era la 2ª causa de intestino corto, después de la gastrosquisis, se valoró el coste total pediátrico del síndrome de intestino corto siendo de 505.250 dólares ± 248.398 dólares para el primer año de tratamiento. El coste hospitalario disminuyó tras el primer año y por el contrario aumentaron los costes en el domicilio hasta el 5º año siendo el coste global de un niño durante los 5 primeros años de 619.851 dólares ± 1.028 985 dólares.

## **2.4 CLASIFICACIÓN**

En la década de los años 70 del siglo pasado, antes del uso generalizado del surfactante y los corticoides prenatales, la ECN era una enfermedad propia del RNPT de ≥30 semanas de EG.

El aporte de líquidos en exceso y la infección, sustentada por la existencia de algunos brotes de ECN en distintas unidades neonatales, eran considerados los factores etiológicos principalmente implicados.

Los modelos de la enfermedad en roedores (siempre nacidos a término), en los que clásicamente se inducía una situación de hipoxia previa al nacimiento y posteriormente se desarrollaba la enfermedad tras iniciar la alimentación normal,

reflejaban fielmente la ECN propia de los recién nacidos a término (RNAT) o casi a término que constituía el cuadro clínico más habitual en aquella época.

Es en ese contexto, cuando en enero de 1978, Martin J. Bell a partir de un estudio basado en 48 pacientes que se publicó en *Annals of Surgery*,<sup>10</sup> propone por primera vez una clasificación de la ECN. Se trata de una descripción de la enfermedad en 3 estadios con un objetivo eminentemente práctico que permite abordar la enfermedad desde el punto de vista clínico y terapéutico. Una década más tarde Walsh y Kliegman publican en las *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*,<sup>11,12</sup> la clasificación de Bell modificada (tabla 3).

Etapas	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Radiología
IA	Sospecha de ECN	Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargia	Residuos gástricos aumentados, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta (+)	Normal o leve distensión abdominal
IB	Sospecha de ECN	Igual a lo anterior	Rectorragia macroscópica	Igual anterior
IIA	ECN confirmada. Enfermedad leve	Igual que lo anterior	Agregar ausencia de ruidos hidroaéreos, con o sin hiperestesia abdominal	Dilatación intestinal, ileo y neumatosis
IIB	ECN confirmada. Enfermedad moderada	Igual que lo anterior + acidosis metabólica y trombopenia leve	Igual que lo anterior + falta de ruidos intestinales, hiperestesia, con o sin masa abdominal palpable	Portograma aéreo con o sin ascitis
IIIA	ECN avanzada	Igual que lo anterior + hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis respiratoria o metabólica, CID, neutropenia	Igual a lo anterior Signos de peritonitis, gran sensibilidad abdominal, distensión abdominal	Ascitis definida
IIIB	ECN avanzada. Intestino perforado	Igual IIIA	Igual IIIA	Igual IIB + peritoneo

**Tabla 3:** Clasificación de Bell modificada por Walsh y Kliegman.

ECN, enterocolitis necrosante; CID, coagulación intravascular diseminada.

Para estos autores, la ECN era un síndrome en el que se recogían los distintos espectros de una misma enfermedad que presentaba cierto grado de heterogeneidad en su forma de presentación y gravedad. Sin embargo, pese a esta variabilidad, estos autores defendían el uso de una clasificación común con el objetivo de sistematizar su diagnóstico y tratamiento.

Ciertamente esta clasificación contribuyó, entre otras cosas, a la realización de estudios multicéntricos en los que la ECN se definía según los criterios de Bell modificados. Fruto de estos estudios se generalizó el uso de antibióticos de forma precoz en estadios de la clasificación de Bell (I-II) como sugerían los autores y un mejor manejo de los líquidos, facilitando la disminución de la incidencia de la enfermedad en la década de los 90.<sup>13</sup>

Con la disponibilidad terapéutica del surfactante, el uso de los corticoides prenatales y la modernización de las unidades neonatales, la supervivencia de los RNPT experimentó un mejoría sin precedentes. Cada vez sobrevivían RNPT más inmaduros y con ello el espectro de la enfermedad se vio modificado drásticamente. En aquellos momentos algunos autores que habían vivido la evolución conceptual de la ECN plantearon la necesidad de redefinir la enfermedad<sup>6,14</sup> realizándose nuevos estudios observacionales que describían las características epidemiológicas de los nuevos pacientes de ECN de las unidades neonatales.<sup>15,16</sup>

A finales del siglo pasado Aschner et al<sup>17</sup> describen un subgrupo de RNPT en los que se diagnostica un cuadro de ECN que presenta características epidemiológicas, clínicas y anatómo-patológicas propias; se trata de una afectación focal del intestino delgado que respeta la mucosa, pero presenta una submucosa muy delgada y una perforación necrótica no séptica a nivel de la *muscularis mucosa*. Afecta a niños prematuros de aproximadamente una semana de vida a los que se les ha administrado corticoides, generalmente dexametasona<sup>18</sup> pero también se ha descrito con la hidrocortisona<sup>19</sup> en combinación con indometacina para el tratamiento del ductus arterioso persistente (PDA).<sup>20</sup> Se define pues la *perforación intestinal espontánea (PIE)*

como una enfermedad digestiva del RN diferente de la ECN que afecta a una población de RNPT determinada. En estos pacientes no se observa el signo radiográfico característico de la neumatosis intestinal (por no verse afectada la mucosa) y su pronóstico, aunque grave, es considerablemente mejor que la ECN clásica que precisa cirugía.<sup>21</sup> Surgen varios estudios que señalan, como se apuntaba inicialmente, a la coincidencia de los corticoides con la indometacina como factor precipitante de la PIE en RNPT<sup>22,23</sup> y la relativa facilidad de su diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico.<sup>21</sup>

Por tanto la PIE es la primera entidad, pero no la única, en ser excluida del diagnóstico de ECN. Actualmente, las bases de datos más importantes (VON, NICHD y la red SEN1500 entre otras) la diferencian como una *ECN-like* al igual que otras enfermedades digestivas del RN tales como la tiflitis y las asociadas a la administración de gammaglobulina intravenosa en el contexto de una incompatibilidad ABO o a la gastrosquisis.

Una vez excluidas las denominadas *ECN-like*, la ECN actual continúa definiéndose, más como un síndrome con varias presentaciones clínicas y de etiología multifactorial que de una entidad nosológica aislada. Algunos autores van más allá<sup>24</sup> y en base a los estudios epidemiológicos más recientes de la ECN, anteriormente comentados, realizan una nueva revisión de la definición de Bell y hablan de una ECN “reduccionista” en la que contemplan cinco entidades dentro de la enfermedad con características clínicas y factores desencadenantes distintos; así distingue:

#### **2.4.1 ECN clásica o del RNPT**

Afecta a los RNPT de EG comprendida entre la semana 26 y la 30, iniciándose aproximadamente entre 10-20 días de edad cronológica. Su incidencia es la que más ha aumentado en los últimos años con la mayor supervivencia de estos RN más inmaduros.

Puede tener una evolución lenta (que pasa por los distintos estadios de Bell) o, por el contrario, presentar una evolución fulminante.

A nivel clínico, de un primer estadio muy inespecífico común a la mayoría de procesos patológicos frecuentes en este grupo de niños, pasamos a un cuadro de sintomatología predominantemente digestiva (intolerancia digestiva, abundantes restos de contenido gástrico) con hallazgos clínicos y radiológicos muy sugestivos de ECN como son la sangre en heces, el íleo, la distensión abdominal y la neumatosis intestinal.

Está en relación con un retraso en el inicio de la alimentación y la lactancia materna disminuye el riesgo de desarrollarla.

#### **2.4.2 ECN asociada a transfusión de concentrado de hematíes**

Afecta a los RNPT de forma tardía, ya que las transfusiones suelen realizarse en ellos a partir de los 15-20 días en el contexto de una anemia del prematuro.

La clínica suele ser brusca y se inicia dentro de las 48 horas tras la administración del concentrado de hematíes, siendo más frecuente tras las primeras 12 horas.

Típicamente es más frecuente en el RN del grupo AB, sobre todo si la madre es A o AB. Es un cuadro grave y suele aparecer hipereosinofilia, parece que como consecuencia de la reacción a los antígenos que presenta el eritrocito que opsonizan a los microorganismos desencadenándose la RI. Entre las medidas para disminuir su incidencia se encuentran la revisión de las indicaciones de transfusión y en caso de realizarla no interrumpir la alimentación o reintroducirla de forma precoz.

#### **2.4.3 ECN del RNAT o “casi a término”**

Como su nombre indica, esta entidad propia del RN de EG >35 semanas, se suele producir al alcanzar la alimentación completa (lo que suele suceder antes obviamente que en el RNPT) y su inicio suele ser brusco. Los niños afectados se alimentan en su mayoría con fórmula. La localización de la lesión acostumbra a ser en la proximidad de la válvula ileocecal y colon ascendente, lo que justifica la práctica

ausencia de sintomatología precoz por una parte y la frecuente ausencia de sangre en las deposiciones por otra.

Se ha establecido una clara relación con la isquemia y situaciones en las que el gasto cardíaco está comprometido, por lo que es una complicación frecuente de las enfermedades cardíacas congénitas.<sup>25</sup> Otros factores asociados son la policitemia, la restricción del crecimiento intraútero y la existencia de un evento hipóxico-isquémico perinatal.<sup>26</sup>

Se propone en estos niños ser muy cuidadosos con la alimentación.

#### **2.4.4 ECN viral**

Suele afectar a RNMBP que han alcanzado la alimentación completa y normalmente se produce en epidemias en unidades neonatales, por transmisión oral-fecal en niños con una inmunidad comprometida por la menor EG al nacimiento. Tiene un cierto componente estacional, siendo más frecuente en primavera y en invierno. No suelen existir intolerancia digestiva previa. La enterocolitis se caracteriza por abundante sangre en heces, distensión abdominal y linfocitosis con aumento de los linfocitos en valor absoluto. Normalmente el estado general está mejor conservado, aunque por translocación bacteriana pueden desencadenarse episodios sépticos. En ocasiones es muy difícil el aislamiento del patógeno y no suele existir neumatosis intestinal, a no ser que se produzca una sobreinfección bacteriana. La evolución suele ser menos virulenta y el pronóstico sensiblemente mejor.

Algunos autores han conseguido demostrar la capacidad de ciertos virus para desencadenar esta entidad, como los rotavirus y enterovirus.<sup>27</sup>

Aunque el aislamiento es fundamental para controlar los brotes, la descompresión abdominal y el uso de antibióticos profilácticos que eviten la sobreinfección, también se han demostrado medidas eficaces.

#### **2.4.5 Alergia a las proteínas de leche de vaca**

Suele afectar a los RNPT de PN  $\geq$  2.000 g, alimentados con fórmula artificial o LM fortificada con derivados de la leche de vaca.

Suele producir irritabilidad, distensión abdominal, heces con sangre por proctitis con existencia de fisuras anales y raras veces evolucionan a necrosis intestinal y/o sepsis con neumatosis. Suele acompañarse de una eosinofilia en sangre y también en las heces.

Se presentan normalmente a partir de las seis semanas de vida y no suelen tener una evolución virulenta.

Se resuelve mediante la administración de fórmulas extensivamente hidrolizadas y se previene mediante la LM.

Actualmente la mayoría de las unidades neonatales se integran en redes de bases de datos que son la fuente de estudios epidemiológicos. Por tanto, hoy más que nunca, la utilización por parte de todos de una definición y clasificación actualizada de la ECN es esencial, máxime cuando como apuntan los últimos estudios publicados,<sup>16</sup> la correcta definición y clasificación de un paciente puede orientar acerca de no sólo las medidas terapéuticas, sino lo que es más importante las estrategias para su prevención.

#### **2.5 PATOGENIA**

Los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la ECN son multifactoriales y de gran complejidad. En 1969, Lloyd<sup>28</sup> tras el estudio de varios casos de ECN en niños que habían padecido un episodio de asfixia, plantea la hipótesis del “diving reflex” como base patogénica del desarrollo de la ECN en el RN. Se apoya en estudios realizados en cerdos a los que se les ocasionaba una asfixia mediante bloqueos vasculares.<sup>29</sup> Otros autores<sup>30</sup> apoyaron igualmente la isquemia-necrosis de la mucosa como fundamento patogénico de la ECN.

A partir de esta hipótesis, surgieron muchos estudios en animales que permitieron conocer la regulación vascular intestinal del RN. En base a estos experimentos, sabemos que en la regulación vascular del RN intervienen principalmente la endotelina 1 (ET-1) y el óxido nítrico (NO). La ET-1 producida por el endotelio en forma de preproET-1, actúa a través de dos receptores, el ET<sub>A</sub> (se encuentran en las células de la musculatura lisa y su activación produce un efecto vasoconstrictor muy potente) y el ET<sub>B</sub> (se encuentra en las células de la musculatura lisa donde produce un efecto vasoconstrictor y en las células del endotelio donde produce efecto vasodilatador). A su vez el NO, el vasodilatador más potente del endotelio del RN, se produce a través de la conversión de la L-arginina en L-citrulina mediante la familia de las NO-sintetasas, incluida la isoforma endotelial (eNOS). EL NO actúa a nivel de la fibra muscular lisa, mediante guanilato ciclasa soluble, produciendo guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y disminuyendo la concentración de calcio dando lugar a la vasodilatación (VD).

En el RN tanto la producción de ET-1 como la expresión de los receptores A y B es mucho mayor<sup>31,32</sup> y por otra parte, existe una contrarregulación entre el NO y la ET-1, de forma que el NO mediante el ET<sub>B</sub> activa la eNOS y aumenta la producción de NO y el NO parece disminuir la afinidad de la ET-1 por el ET<sub>A</sub>.<sup>33</sup> Todo ello resulta que, en condiciones basales, en el RN predomina el efecto vasodilatador del NO dando lugar a un sistema vascular de baja resistencia y flujo alto que se adecúa a las necesidades metabólicas de esta época de la vida.

Toda esta información promovió la realización de experimentales. En modelos de ratas, Miura et al<sup>34</sup> comprobaron cómo la administración endotelial de ET-1 producía vasoconstricción (VC) importante; Novickie et al,<sup>35</sup> observaron cómo la infusión de IL-beta producía un efecto vasoconstrictor al aumentar la concentración de ET-1 así como la expresión del receptor ET<sub>A</sub> en las células musculares con disminución de la expresión del ET<sub>B</sub> en las células vasculares. A su vez, encontraron un aumento de ET-1 en los niños afectados de ECN.<sup>36</sup> Por el contrario también se observó una disminución de la actividad de la eNOS en los RN afectados de ECN, no de su expresión,

pero sí de su capacidad para producir VD<sup>37</sup> lo que se relacionó tanto con alteraciones en el metabolismo de la eNOS como con el sustrato (L-arginina).

Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados posteriormente en los que, entre otras variables estudiadas, no se encontraba relación entre la ECN y el test de Apgar bajo al nacimiento, así como la ausencia del antecedente de hipoxemia en la mayoría de las ECN y el comienzo de la enfermedad a partir de la primera semana de vida, promovieron que se abandonara, ya a finales del siglo pasado, la hipótesis de la hipoxia como base patogénica de la ECN. Actualmente, se piensa que el daño vascular directo constituye el mecanismo fisiopatológico de algunas ECN no clásicas, específicamente de aquellas que presenta el RNAT en relación clara con un episodio de hipoxia (cardiopatías, asfixia perinatal, etc.) mientras que en los demás casos de ECN que se presentan en RN más inmaduros, el daño primitivo se produce a nivel de la mucosa y, como consecuencia de la inflamación y la liberación de mediadores inflamatorios, se produce secundariamente una alteración de la regulación vascular que genera, en última instancia, una necrosis del intestino.<sup>38</sup>

Junto con la hipoxia, las observaciones iniciales concedieron gran importancia a los agentes infecciosos, probablemente como consecuencia de la comunicación de diversos brotes en algunas unidades neonatales.<sup>30,39</sup> Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por relacionar la ECN con un patógeno, la mayoría de los autores coinciden en que no se trata de una enfermedad asociada a una bacteria específica<sup>40,41</sup> sino que la infección, a través de la inflamación, actúa como coadyuvante en el desarrollo de la ECN.<sup>42</sup>

Otros factores, como el uso en las gestantes de antibióticos tales como la amoxicilina-clavulánico<sup>43</sup> y el uso de catéteres umbilicales, principalmente la arteria,<sup>44</sup> también se relacionaron con la aparición de ECN, aunque los estudios posteriores tampoco demostraron una asociación causal.<sup>45</sup>

En resumen, ya desde finales del siglo pasado<sup>12</sup> se interpreta la ECN como una enfermedad de origen multifactorial, donde la prematuridad constituye el factor común<sup>46,47</sup> y la inmadurez del RN la base patogénica de la enfermedad.

En el momento actual se piensa que, en el contexto de una inmadurez del sistema digestivo, se produce una colonización intestinal cualitativa y cuantitativamente distinta que desencadena una respuesta inmune (RI) alterada provocando una inflamación local y sistémica que da lugar al desarrollo de la ECN (figura 1).

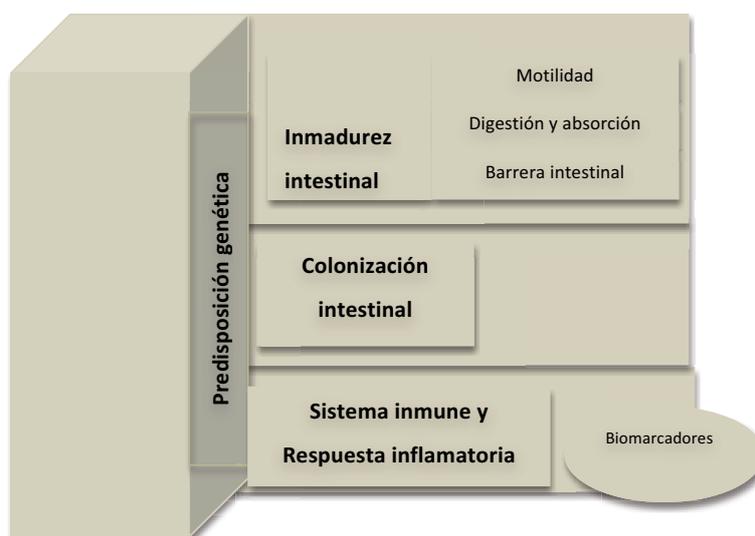


Figura 1: Patogénesis de la ECN.

### 2.5.1 Inmadurez digestiva

La *motilidad intestinal* va madurando a lo largo del desarrollo embrionario. Está presente en el segundo trimestre de la gestación pero no alcanza su total desarrollo hasta la semana 34 de gestación con la aparición del complejo motor migratorio.<sup>48</sup> Está regulada tanto por el sistema nervioso autónomo como por el sistema endocrino entérico a través de las hormonas intestinales (gastrina, péptido

inhibidor de la gastrina, motilina y péptido YY). En el niño prematuro el patrón mioeléctrico intestinal se encuentra alterado, con una actividad de base aumentada pero desorganizada en la que no existen complejos mientéricos migratorios. Berseth et al,<sup>49</sup> observaron en los RNAT que habían padecido un episodio de asfixia, un patrón mioeléctrico intestinal similar con niveles bajos de péptido inhibidor de la gastrina que se normalizada aproximadamente a los 10 días de ocurrir el evento hipóxico. Otros autores,<sup>50</sup> refieren también alteraciones de la motilidad en los RN con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Ya sea por uno u otro motivo, la disminución de la motilidad tiene como consecuencia la acumulación de sustancias nocivas para el intestino que pueden ocasionar daño directo en la mucosa intestinal.<sup>51</sup>

Los procesos de *digestión y absorción* también son inmaduros en el RNPT<sup>52</sup> lo que provoca una sobreproducción de ácidos grasos de cadena corta, como los ácidos propiónico y butírico productos de la fermentación bacteriana y metabolismo incompleto de los hidratos de carbono, que se acumulan en el intestino como consecuencia de la motilidad y absorción deficitarias provocando con su acidez una lesión directa de la mucosa intestinal.<sup>53</sup>

La mucosa intestinal mantiene su integridad mediante mecanismos estructurales y bioquímicos (*función barrera de la mucosa intestinal*). La inmadurez de este sistema facilita que tanto agentes patógenos, comensales ó incluso productos de la digestión desencadenen una RI que precipite la ECN. La función barrera de la mucosa intestinal se lleva a cabo mediante:

- a) Las *tight junctions* son el tipo de unión que existe entre los enterocitos de la mucosa. Están presentes desde la semana 10 de gestación pero la capacidad secretora y absorptiva del epitelio madura bajo la influencia del líquido amniótico (LA) en el período comprendido entre la semana 26 y 40 de gestación.<sup>52</sup> Estas uniones generan una monocapa de enterocitos que mediante una bomba de Cl<sup>-</sup> lava partículas como toxinas de la superficie. Las prostaglandinas (PGs) están implicadas en los mecanismos de reparación de estas uniones,<sup>54</sup> de forma tal que

los medicamentos como la indometacina que las inhiben, alteran la integridad de la mucosa favoreciendo la ECN.

- b) La *secreción de ácido clorhídrico (HCL)* en los RNPT va aumentando en las primeras semanas de vida. La hipoclorhidria (pH gástrico >4) depende tanto de la EG como de la edad postmenstrual (EPM). La frecuencia de hipoclorhidria en una población de RNPT estudiada por Hyman et al,<sup>55</sup> fue disminuyendo de un 19% durante la primera semana a un 8% en la tercera siendo inexistente a partir de la sexta semana de vida en dicha población.

El pH gástrico <4 es un factor que parece disminuir la incidencia de infección al disminuir la colonización intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano.<sup>56</sup> Estudios en porcinos han relacionado el grado de acidez gástrica con el riesgo de desarrollar ECN, siendo la enfermedad en este modelo animal mucho más frecuente durante la primera semana de vida cuando el pH gástrico es >4. En base a estas observaciones experimentales se desarrolló un estudio caso-control añadiendo HCL en pequeñas cantidades a la LM versus agua en el grupo control, demostrándose que la acidificación disminuía el sobrecrecimiento bacteriano y la incidencia de ECN de forma significativa.<sup>57</sup> Un aspecto de gran interés clínico es el uso en numerosas unidades neonatales de-bloqueantes del receptor H2 de la histamina como antiácido, para disminuir la incidencia de gastritis asociada al estrés, al uso de corticoides y también al ayuno prolongado entre otras situaciones. En base a lo expuesto se infiere por algunos estudios que la disminución de la acidez gástrica podría predisponer al sobrecrecimiento bacteriano y en consecuencia al desarrollo de ECN.<sup>56</sup>

- c) Las *células globet* de la mucosa intestinal segregan la mucina, una glicoproteína que permite la adhesión de microorganismos y también de enzimas necesarias para la digestión. Es segregada por el epitelio a partir de la semana 23-27 de gestación, pero alcanza la madurez a término.<sup>58</sup>
- d) Las *células Paneth* son unos enterocitos especializados de las criptas de la mucosa intestinal que secretan sustancias que contribuyen a la digestión y absorción pero, también en gran medida, al mantenimiento de una adecuada flora intestinal. Estas sustancias son, entre otras, la lisozima, la fosfolipasa A<sub>2</sub> y los llamados

péptidos antimicrobianos; son unos “antibióticos naturales” con actividad frente a bacterias, virus, hongos y espiroquetas<sup>59</sup> como la *defensina alfa* (que responde ante estímulo microbiano) y la *defensina beta* (también segregada por células de la mucosa intestinal no especializadas, que responden a estímulos inflamatorios). Estos péptidos actúan aumentando la RI estimulando al sistema inmune (SI) mediante la liberación de citoquinas y también estimulando la secreción de HCL de las células intestinales.

### 2.5.2 Colonización intestinal

La relación entre ECN y microorganismos como agentes causales deriva de los estudios clásicos de hace más de 30 años.<sup>30,39</sup> La presencia de brotes y en muchas ocasiones endotoxemias y bacteriemias junto con la neumatosis intestinal, así como la adecuada respuesta a antibióticos, avalaron durante mucho tiempo la hipótesis de que la infección constituía un pilar fundamental en la patogenia de la ECN.

La investigación microbiológica clásica se basaba en el cultivo mediante técnicas convencionales de las heces, contenido intestinal, líquido peritoneal y/o pieza quirúrgica.

Los trabajos que identificaron por primera vez un agente infeccioso como agente causal de esta enfermedad se publicaron en el *Lancet* en los años 70<sup>60,61</sup> El *Clostridium spp* aislado en dichos estudios se consideró entonces como agente causal de la ECN y su capacidad para producir gas que disecaba la mucosa y pared muscular (*neumatosis intestinal*) se postuló como el signo patognomónico de la enfermedad. Sin embargo, en los siguientes años se publicaron varios estudios que identificaron tanto virus (fundamentalmente *coxsachie B2 virus*, *rotavirus*, *adenovirus*, *torovirus*, *astrovirus* y *echovirus*)<sup>62-65</sup> como otros agentes bacterianos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp* y *S.epidermidis*)<sup>66</sup> en el contexto de la ECN.

Como consecuencia de todos estos hallazgos microbiológicos, los agentes infecciosos, y particularmente las bacterias anaerobias, se consideraron agentes

etiológicos de primer orden de la ECN. Secundariamente a esta conclusión durante la década de los 80 se extendió el uso generalizado profiláctico de antibióticos, principalmente vancomicina y kanamicina.<sup>67, 68</sup> Posteriormente, aunque no de forma generalizada, se introdujeron pautas de descontaminación intestinal con antibióticos orales pero, aunque se demostraron eficaces para disminuir la incidencia de ECN,<sup>69</sup> finalmente se abandonó su uso por el aumento de las resistencias a los antibióticos que ocasionaban.<sup>70</sup>

Por otra parte, existen estudios más recientes<sup>71,72</sup> en los que se relaciona, de una forma clara, el uso de antibióticos de amplio espectro de forma profiláctica (sin evidencia clínica ni analítica de infección) y prolongada (durante un período superior a los cuatro primeros días de vida) con un aumento de la sepsis en general y de la ECN en particular en el RNPT. Todos los conocimientos que teníamos y que cada vez ampliamos más con las nuevas técnicas moleculares, refuerzan desde el punto de vista microbiológico este hecho; el uso de antibióticos selecciona unos microorganismos en detrimento de otros, posiblemente las cepas que persisten son las resistentes a los antibióticos utilizados y su efecto es perdurable, lo que actualmente desaconseja la antibioticoterapia de forma empírica de manera prolongada.

Sin embargo, el hecho de que exista una gran variabilidad microbiológica tanto en los casos de ECN como en el resto de RN ingresados en las unidades neonatales (colonización) ha impedido la aplicación de los clásicos postulados de Koch,<sup>73</sup> replanteándose el papel etiológico de un único agente infeccioso y acuñándose el término de *disbiosis* como un desbalance entre la flora comensal y patógena por el cual los microorganismos son simultáneamente causa y consecuencia del desarrollo de la enfermedad.<sup>51</sup>

Los estudios experimentales en modelos en ratas<sup>74-76</sup> han puesto de manifiesto la importancia de la composición de la flora bacteriana o microbiota en el desarrollo de la ECN.

Siguiendo esta línea de investigación experimental, surgieron otros muchos estudios en animales, con modelos de ratas y cerdos, que intentaron descifrar las bases moleculares de la relación entre la flora intestinal y el desarrollo de la ECN. Ahora sabemos<sup>73,77</sup> que los enterocitos expresan en su pared durante los primeros días (SI innato) unas glicoproteínas (receptores Toll-like, TLRs) que reconocen de forma específica algunos componentes de los microorganismos (proteínas de los flagelos de las bacterias, lipopolisacáridos y ácidos nucleicos bacterianos) constituyendo el complejo microorganismo-TLRs específico (complejo MAMPs) responsable de desencadenar la RI mediante la activación de factor nuclear kB (NF-kB) y las caspasas que a su vez activan la transcripción de genes e inducen la liberación de citocinas tales como las interleucinas (ILs) IL1, IL6, IL8 y factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón 1 (INT-1). Mediante estos estudios animales se observó como en condiciones normales las bacterias comensales no expresan sus factores de virulencia; por ejemplo, los *Bacteroides spp* tienen pentaciclados los lipopolisacáridos, lo que les hace un agonista débil del TLRs, en contra, el lípido A de la *proteobacteria* es un potente agonista del TLR-4 por su hexaciclado; conocemos también, que los complejos MAMPs son la base molecular de la patogenicidad de los microorganismos. El LPS que actúa como endotoxina de las bacterias Gram negativas actúan a través del TLR4, la flagelina es reconocida por el TLR5, mientras que el peptidoglicano y el lipopolisacárido de las bacterias Gram positivas son reconocidos por el TLR2. A su vez, la expresividad en la mucosa intestinal de los TLR está regulada por el patrón de colonización bacteriano. Por tanto, actualmente se piensa que la flora intestinal interactúa con el SI intestinal (humoral y celular) favoreciendo una adecuada RI a lo largo de la vida.<sup>78</sup>

Una vez conocidos los mecanismos por los cuales los microorganismos interactuaban con el SI del RN, se diseñaron nuevamente estudios experimentales en animales en los que se comprobó que factores clásicamente relacionados con la ECN en los estudios observacionales previos, como el estrés ambiental y la lactancia artificial, aumentaban la expresividad de los receptores TLRs, mientras que la LM los disminuía a partir del tercer día de vida.<sup>79</sup>

Además, desde el inicio del siglo XXI, los avances en biología molecular, y fundamentalmente la contribución del proyecto genoma humano, ha abierto grandes posibilidades al estudio de la flora intestinal. El concepto clásico de que en el cuerpo humano existen aproximadamente 75 billones de células que se sintetizan a partir de 23.000 genes se ha sobrepasado,<sup>77</sup> ahora sabemos que más que de flora intestinal hemos de hablar de microbioma, es decir, que en el cuerpo humano existe gran cantidad de ácido desoxirribonucleico (ADN) fuera de nuestras células (microorganismos vivos) que son también responsables de la síntesis de proteínas y de la producción de metabolitos. De hecho, la microbiota intestinal se considera el órgano más adaptable y rápidamente renovable del cuerpo humano.<sup>80</sup>

Pero como decíamos, actualmente no nos quedamos únicamente con el estudio o conocimiento del ADN de los microorganismos (*Metagenómica*) sino que vamos más allá con el estudio de los ácidos ribonucleicos mensajeros (RNAm) (*Metatranscriptómica*), las proteínas (*Metaproteómica*) y los metabolitos producidos (*Metabolómica*).<sup>73,77</sup>

La mayoría de las técnicas moleculares utilizadas se basan en amplificación de ADN con proteína C reactiva (PCR) a través de secuencias, siendo la más utilizada la secuencia 16S RNA.<sup>77</sup> A partir de ahí se han creado una serie de plataformas de secuenciación o bases de datos (ej. GS FLX [Roche, Indianapolis, IN] y ABI SOLiD [Applied Biosystems Inc, Foster City, CA]) que nos facilitan el estudio taxonómico de la flora y mediante la aplicación de las “-ómicas” antes comentadas podremos conocer mejor la patogenicidad de la microbiota.<sup>73</sup>

La microbiota del aparato digestivo del adulto está constituida por  $10^{11}$  bacterias/gramo de contenido intestinal de más de 400 especies.<sup>80</sup> Sin embargo, como es ya conocido el intestino del RN es estéril y comienza a colonizarse tras el parto, pero este proceso es bastante lento y la flora intestinal del RN es escasa y poco variable durante las primeras semanas de vida.<sup>81-83</sup> El primer día de vida en un RNAT sólo se detectan *E.coli* y *Streptococcus* spp, tras el quinto día se observan lactobacilos y un predominio de bifidobacterias en los lactados a pecho, ya que la flora intestinal está

muy influenciada por la dieta.<sup>83</sup> El origen de la flora presente en la LM sigue siendo motivo de estudio, pero se piensa que los cambios hormonales del embarazo permiten que los microorganismos del intestino materno a través de los linfocitos mesentéricos migren a la glándula mamaria durante el último período de la gestación cuando tiene lugar la lactogénesis. Esta hipótesis sería uno de los factores que explicaría las diferencias en la colonización existentes entre los RN según el tipo de alimentación y también entre los RNPT y RNAT alimentados con LM.<sup>84</sup>

En el RNPT la colonización es aún más tardía y menos diversa predominando un máximo de tres especies que permanecen estables en el tiempo.<sup>83</sup> Las bacterias anaerobias facultativas (*E. Coli* y *Enterococcus faecalis*) están presentes desde el primer día siendo las especies predominantes los 20 primeros días (alcanzan cifras similares a los RNAT alimentados con fórmulas y superiores a los RNAT alimentados a pecho). A partir de las 2-4 semanas disminuye su presencia. La colonización por bifidobacterias (la más frecuente *B. genus*) es tardía en el RNPT, a partir de la primera semana de vida, debido al retraso en alcanzar la alimentación enteral completa, sin embargo, a los 12-35 días es la especie predominante. Los *Bacteroides spp.*, aparecen en la mayoría de los casos durante la primera semana de vida. Los más frecuentes *B. vulgatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus* y *B. distasonis*. Los *Clostridium spp.* (*C. butyricum* y *C. perfringens* mucho más frecuentes que *C. difficile*) se detectan tarde, a partir de la primera semana. Los *Staphylococcus spp.* (*S. Epidermidis*, *S. aureus*, and *S. haemolyticus*) se detectan inmediatamente tras el nacimiento aunque su presencia disminuye notablemente tras la primera semana de vida. Otras especies se detectan ocasionalmente en el RNPT (*Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Veillonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Serratia spp.*, *Eikenella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, y *Neisseria spp.*). En el RNPT, la flora intestinal está fundamentalmente condicionada por la hospitalización (la colonización por *C. difficile* aumenta un 13% por cada día de ingreso,<sup>82</sup> el retraso en el inicio de la alimentación y el uso de antibióticos.

La LM presenta oligosacáridos y ácidos grasos de cadena corta así como factores de crecimiento que influyen en la maduración de la mucosa, lo que justifica que la flora adquirida en los niños alimentados a pecho sea estable en el tiempo incluso una vez interrumpida la LM. En el RNAT alimentado con LM existe un claro predominio de las bifidobacterias con menor colonización por *E. coli*, *C. difficile* y *Bacteroides spp.*;<sup>82</sup> sin embargo, estas diferencias en el RNPT son más sutiles (probablemente por la menor y más tardía ingesta de leche) aunque sí que se observa una colonización más precoz por *K. pneumoniae* y *S. epidermidis* mientras que los alimentados con fórmula presentan más frecuentemente *S. hemolyticus* y una menor diversidad en la flora intestinal.<sup>83</sup>

Diversos factores ambientales pueden alterar la colonización intestinal. El retraso en la alimentación con nutrición parenteral (NP) prolongada, al que muchas veces están sometidos los RNPT, retrasa la colonización y disminuye su diversidad. La duración y el tipo de antibióticos influyen claramente en la adquisición de la microbiota. Su uso disminuye el número total de microorganismos en heces y su variabilidad en el día 30. Los distintos regímenes de antibióticos tales como bencilpenicilina, cloxaciclina, flucloxacilina, ampicilina, cefuroxima, cefoxitina y gentamicina disminuyen el crecimiento de bacterias anaerobias produciéndose un sobrecrecimiento de *Klebsiella pneumoniae*, aunque no de otras bacterias Gram negativas. Además se retrasa la adquisición de lactobacilos que puede incluso no ocurrir. La cefotaxima se relaciona con aumento de la colonización por estafilococos y ausencia de anaerobios facultativos.<sup>83</sup>

El tipo de parto influye claramente en la adquisición de la flora en el RNAT;<sup>82</sup> los RNAT nacidos por cesárea presentan una menor colonización por Bifidobacterias spp. y *B. fragilis* y un mayor aislamiento de *C. difficile*. En el RNPT, estas diferencias que en el RNAT se mantienen hasta los seis meses de vida, no se observan.<sup>83</sup>

La aplicación de técnicas moleculares para la identificación microbiológica hace replantear la rentabilidad de los cultivos clásicos; se piensa que la sensibilidad se encuentra alrededor del 20%.<sup>73,81,85</sup> La aplicación de estas técnicas aumenta la

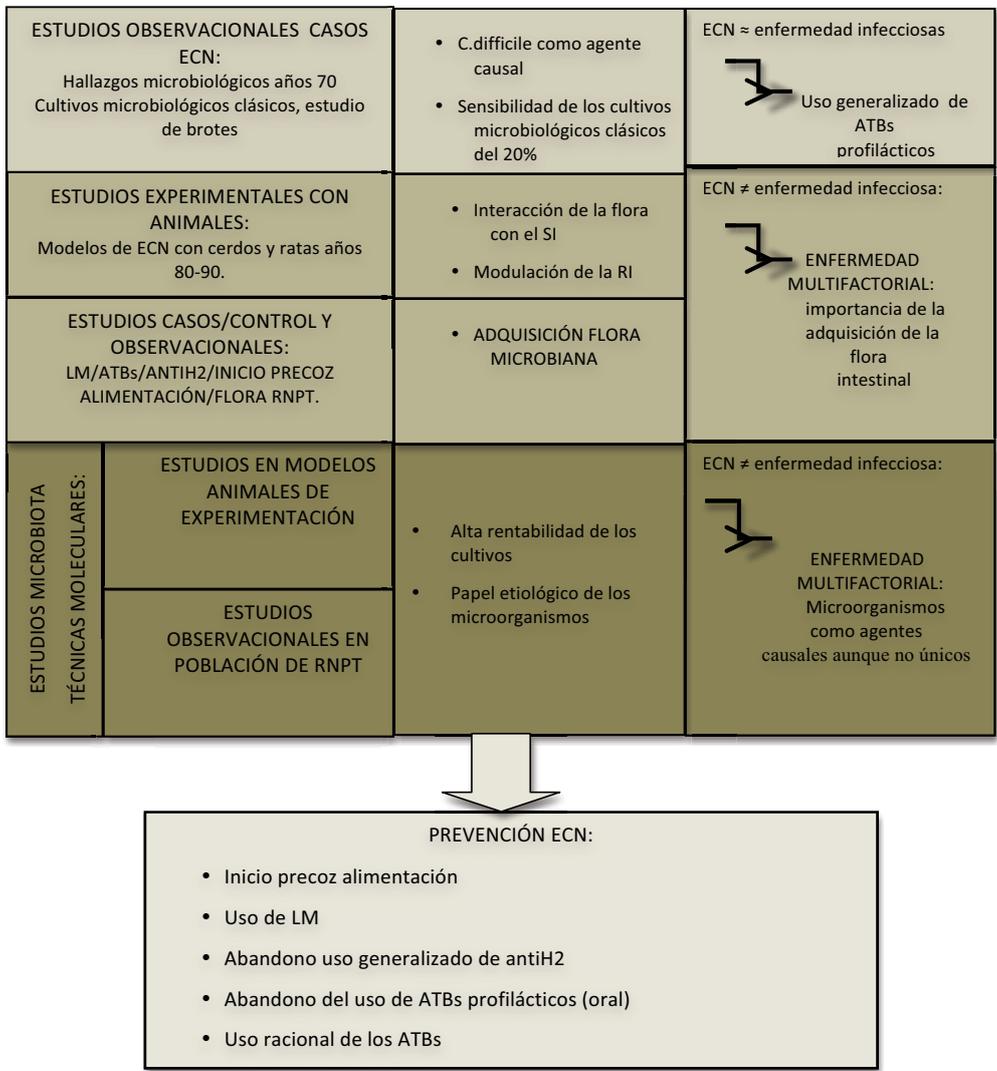
sensibilidad de los estudios que han proliferado en la última década, sin embargo no están exentas de limitaciones. La presencia de inhibidores en las heces tales como sales biliares, productos de degradación de la hemoglobina y polisacáridos complejos, disminuyen la rentabilidad de estas pruebas; aunque existen estrategias para eliminar los inhibidores de la PCR (uso de polivinilpirrolidona por ejemplo) la limitación más importante es la competencia por los *primers* de la PCR por el ADN de las especies dominantes.<sup>81</sup> Esto explica los escasos hallazgos de los estudios observacionales realizados en muestras de heces del RNPT; además, existen otras limitaciones a estos estudios como es el escaso número de casos de ECN<sup>86</sup> o el que el estudio se comience en el momento del diagnóstico lo que impide el conocimiento de la colonización previa.<sup>87</sup> De la Cochetèrie et al,<sup>81</sup> utilizan tanto *primers* como polimerasas de alta calidad y purificadas para intentar minimizar las limitaciones técnicas de la amplificación de ADN y obtienen muestras de heces de un número considerable de RNPT desde el nacimiento y, en consonancia con otros estudios experimentales realizados en animales,<sup>88, 85</sup> encuentran con mayor frecuencia, sobre todo en los pacientes graves, *Clostridium spp*; sin embargo estos hallazgos sólo permiten afirmar que en el contexto de la ECN se produce una *disbiosis* que junto con una mayor fragilidad de la mucosa intestinal favorece la invasión de este tipo de gérmenes de la pared intestinal. Los estudios realizados en piezas quirúrgicas de pacientes con ECN también corroboran estos hallazgos.<sup>89</sup>

En resumen, los primeros casos de ECN descritos en la década de los 70 del siglo pasado apuntaron desde el comienzo a un origen microbiológico de la enfermedad, siendo el *C. difficile* el germen más frecuentemente aislado en los casos graves de ECN. Sin embargo, los estudios observacionales que aportaban cada vez mayor número de casos con mayor variabilidad de agentes microbiológicos implicados, junto con los estudios experimentales en animales que permitieron entender mejor la interacción de la flora con el SI, así como el gran avance en biología molecular que supuso el proyecto genoma humano, abrieron nuevas perspectivas en la patogenia de la enfermedad. Este gran avance tecnológico de principios del siglo XXI, ha permitido el

estudio de la microbiota desde un punto de vista no sólo taxonómico sino también funcional, y nos ha permitido conocer mejor la flora intestinal y los cambios que se producen en ella en función de factores tanto intrínsecos (prematuridad, tipo de parto) como extrínsecos (alimentación, uso de antibióticos).

Actualmente sabemos que la adquisición de la flora intestinal es un hito fundamental en el RNPT que interactúa con su SI modulando su capacidad de respuesta a la inflamación y que los cambios no deseables en su composición con alteración del equilibrio o ecosistema producen una *disbiosis* que puede ocasionar una inflamación de la mucosa con translocación bacteriana e infección generalizada.

Por lo tanto, nuestro papel en el control de la ECN en base a los conocimientos actuales sobre la flora intestinal del RNPT, serán intentar que su adquisición sea lo más similar a la de un RNAT sano y alimentado con LM; el inicio precoz de la alimentación, el uso de LM, la utilización razonable de los antibióticos, la no utilización de antiácidos y la posible adición de pro/pre/postbióticos son estrategias a barajar a la luz de nuestros actuales conocimientos sobre la microbiota del RNPT (figura 2).



**Figura 2:** Microbiota y ECN.

LM: lactancia materna; ATBs: antibióticos; AntiH2: antiácidos bloqueantes receptores H2; RNPT: recién nacido pretérmino; ECN: enterocolitis necrosante RI; respuesta inmune SI; sistema inmune.

### 2.5.3 Sistema inmune y respuesta inflamatoria

La RI con la activación de la *cascada inflamatoria* es la última responsable de la ECN. Mucho se ha estudiado acerca de esta respuesta y cada vez conocemos mejor los mecanismos bioquímicos y de las moléculas que intervienen en el proceso. Los mediadores inflamatorios más frecuentemente implicados son los siguientes:<sup>90</sup>

- TNF- $\alpha$  : los estudios experimentales con animales<sup>91</sup> han mostrado claramente su relación con la necrosis intestinal mediante la activación del factor de agregación plaquetario (PAF). Además se ha comprobado en prematuros con ECN una aumento de la concentración de TNF. Se han hecho también experimentos con una sustancia, la pentoxifilina, que inhibe el TNF y que inyectada en ratas previene frente a la ECN, asimismo, se han investigado terapias con anticuerpos anti-TNF.
- PAF : es capaz de producir lesión directa sobre la mucosa intestinal (apoptosis) además de agregación leucocitaria y plaquetaria, VC y aumento de la permeabilidad de la membrana. Su concentración, muy elevada en las células intestinales, está regulada por el balance entre las enzimas fosfolipasa sintetasa (PLA2) y la acetilhidrolasa-PAF (PAF-AH). Existen también terapias experimentales con anticuerpos anti-PAF.
- TLR<sub>s</sub>: la cascada inflamatoria comienza con la activación de los receptores Toll-like que constituyen una familia de 10 proteínas no muy bien caracterizadas por el momento, que reconocen con cierta especificidad determinadas moléculas/microorganismos y son capaces de generar una RI mediada por segundos mensajeros (ILs y otras moléculas inflamatorias) que finalmente producen un aumento del TNF- $\alpha$ .

Aunque están presentes en muchos tejidos, la expresión de estos mediadores es muy variable. En algunos estudios<sup>92</sup> se ha comprobado que los niveles en el epitelio intestinal del TLR4 y TLR2 son muy bajos relacionándose con la tolerancia a la flora comensal, desencadenándose la

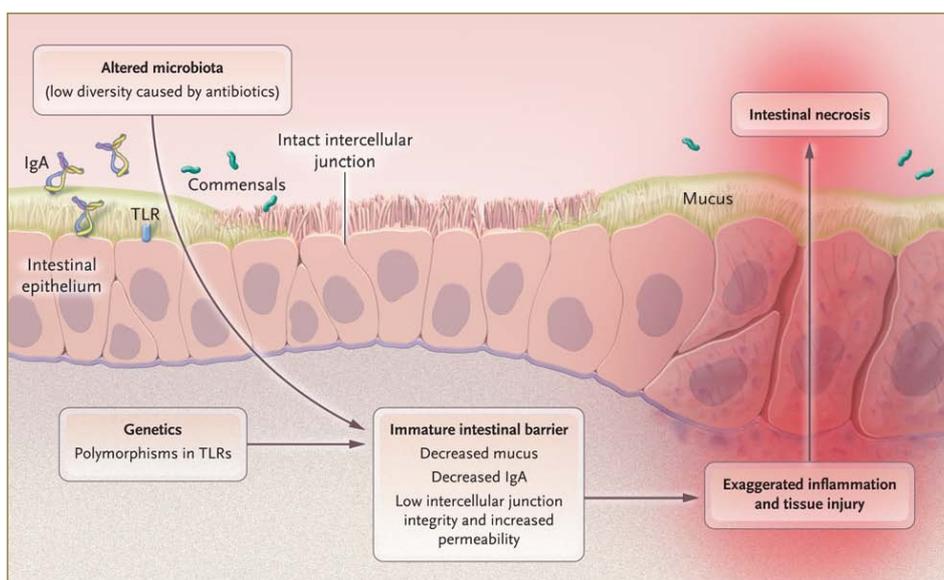
ECN cuando dicha tolerancia, por uno u otro motivo, se pierde. En relación con ello, existen datos<sup>79</sup> que relacionan una regulación “a la baja” de dichos receptores en los RN alimentados con LM y lo contrario en los alimentados con fórmulas artificiales y también en aquellos sometidos a asfixia. Las ILs más relacionadas con la ECN son la IL2, IL6, IL8, IL10, IL12 y la IL18.

Esta RI da lugar a la producción de muchas partículas inflamatorias cuya aparición precede a los síntomas clínicos y reactantes de fase aguda clásicos (PCR, trombopenia); por ello, estos *biomarcadores* son actualmente objetivo de la mayoría de estudios con el fin de encontrar marcadores que nos permitan realizar un diagnóstico precoz o incluso una prevención de la enfermedad.

A la vista de los conocimientos moleculares de los mecanismos implicados en la patogenia de la ECN, es lógico pensar que esta enfermedad, como otras muchas, también pueda tener una base genética. Harding et al,<sup>93</sup> demostraron la existencia de polimorfismos (mutaciones de DNA no codificantes) que predisponen a diferentes situaciones como la prematuridad, el distrés respiratorio, la displasia broncopulmonar, la sepsis, la retinopatía, la leucomalacia y la mortalidad general de los RNBP. En esta misma línea, se han estudiado alteraciones genéticas en algunos nucleótidos de proteínas implicadas en los procesos de regulación vascular intestinal como la mutación en el alelo del factor de crecimiento endotelial (VEGF)<sup>94</sup> proteína implicada en la angiogénesis y VD que se ha postulado como un factor de riesgo independiente de ECN y también en un polimorfismo en la carbamil fosfato sintetasa1 (CPS1), enzima limitante en el ciclo de la urea de la síntesis de arginina (precursor del NO).<sup>95</sup> También se han detectado polimorfismos en las ILs que participan en la cascada inflamatoria.

Por lo tanto, en el RNPT se dan una serie de condiciones que han llegado a definirse como “la tormenta perfecta”;<sup>69</sup> la inmadurez intestinal (a nivel digestivo, inmunológico y circulatorio) propicia tras el nacimiento una colonización anómala o disbiosis. La interacción de la flora y el inicio de la alimentación, producen un daño a

nivel de la mucosa que desencadena una RI que, dadas las particularidades inmunológicas del RNPT, se generaliza desencadenando la ECN (figura 3).<sup>6</sup>



**Figura 3:** Interacción de los factores patogénicos de la ECN.

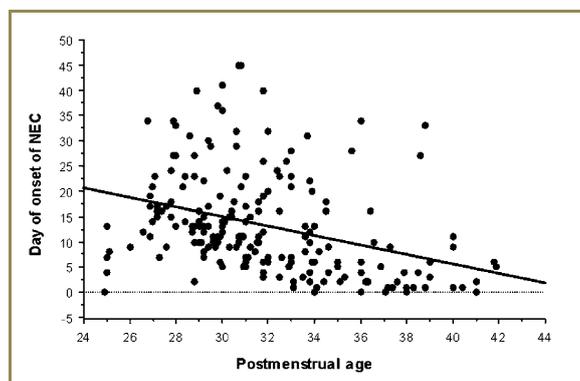
*Altered microbiota (low diversity caused by antibiotics):* microbiota alterada (baja diversidad causada por los antibióticos); *Intestinal epithelium:* epitelio intestinal; *IgA:* inmunoglobulina IgA; *TLR:* receptor Toll-like; *Commensals:* comensales; *Intact intercellular junction:* unión intercelular intacta; *Mucus:* moco; *Genetics, polymorphisms in TLRs:* Genética, polimorfismos en los TLRs; *Immature intestinal barrier, Decreased mucus, decreased IgA, low intercellular junction integrity and increased permeability:* Barrera intestinal inmadura, moco disminuido, IgA disminuida, baja integridad de la unión intercelular y aumento de la permeabilidad; *exaggerated inflammation and tissue injury:* inflamación exagerada y daño tisular; *intestinal necrosis,* necrosis intestinal.

Figura reproducida de: Neu J, et al.<sup>6</sup>

## 2.6 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La ECN suele comenzar alrededor de la segunda semana de vida. Como se ha comentado, la mayoría de los estudios coinciden en que la prematuridad, y la inmadurez subyacente, constituyen la base patogénica de la enfermedad. De igual modo, los trabajos publicados coinciden en señalar que el inicio de la enfermedad varía en función de la EG; ya a finales del siglo pasado Beeby et al,<sup>96</sup> presentaron un estudio observacional de 164 RNPT en los cuales la media de edad cronológica (EC) al

diagnóstico se encontraba en 11 días. La mayoría de los estudios publicados corroboran este dato; quizás el estudio de Sharma et al,<sup>97</sup> donde presentaron una cohorte prospectiva de 202 casos de RNPT con ECN recogidos entre los años 1991-2003, sea el más clarificador al respecto. De sus resultados se concluye que existe una relación inversamente proporcional entre la EG y la EC al diagnóstico de ECN, es decir, que la EC al inicio de la enfermedad es una función que depende tanto de la EG como de la EPM, de manera que la ECN se inicia más tardíamente en los niños más inmaduros (figura 4).



**Figura 4:** Relación entre la EPM y el inicio de la ECN.

*Day of onset of NEC:* día de inicio de la ECN; *Postmenstrual age:* edad postmenstrual. Figura reproducida de Sharma R, et al.<sup>97</sup>

Este hecho constituye uno de los fundamentos por los cuales se abandonó la hipoxia perinatal como causa fundamental en el desarrollo de la ECN; por el contrario, el inicio dependiente de la EPM, apoya las teorías actuales de la patogenia de la enfermedad. Alrededor de la EPM de 29-31 semanas se concentran una serie de circunstancias: alteraciones en la microcirculación, en el SI a nivel de los TLRs, cierre del ductus y colonización intestinal alterada o disbiosis; en este momento, alrededor de la segunda semana de vida, es cuando se alcanza un aporte enteral significativo que

puede contribuir, en este contexto, a provocar un daño en la mucosa intestinal que desencadene una RI local desarrollándose la ECN.<sup>16,97,98</sup>

La sintomatología inicial de la ECN es muy inespecífica; engloba los signos que constituyen el estadio I de la clasificación clásica de Bell.<sup>10</sup> Las apneas, la alteración de la frecuencia cardíaca, la letargia y la distermia constituyen, sin embargo, signos comunes a la mayoría de los procesos patológicos del RNPT, de tal forma que la mayoría de los autores no incluyen el estadio I de Bell en los estudios multicéntricos de la ECN.

La sintomatología digestiva, que suele aparecer en fases más avanzadas (Estadios  $\geq$  IB), está constituida fundamentalmente por la alteración de los residuos gástricos (RG), la distensión abdominal, los cambios en la coloración del abdomen así como en la cambios del ritmo intestinal con aparición de la sangre en heces. La hematoquecia, que constituye el signo clínico más específico, no es sin embargo patognomónico de la enfermedad.

Existe una gran variabilidad en la definición de la intolerancia digestiva. La mayoría de los autores<sup>99,100</sup> engloban bajo este término varios signos como la alteración de los RG, la existencia de vómitos y la distensión abdominal. También es complicado determinar cuánta cantidad de RGs se considera patológica<sup>101-104</sup> y si características tales como el color influyen en la tolerancia, siendo incluso controvertido el significado del RG.<sup>100</sup>

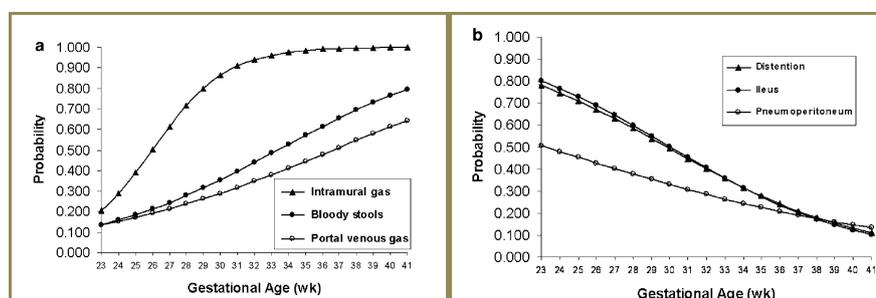
En relación a las prueba complementarias, la radiografía, aunque ampliamente utilizada, no tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ECN.<sup>69</sup> Los signos radiográficos iniciales son, al igual que los clínicos, muy inespecíficos. Se suele observar algún asa intestinal fija con un patrón de distribución del gas irregular; en fases más avanzadas encontramos edema de asas, en ocasiones líquido libre intraabdominal e íleo. El signo patognomónico de la ECN es la neumatos intestinal, que es la expresión radiográfica de la disección por el aire de la mucosa intestinal como consecuencia de la inflamación y necrosis de la pared. El aire

intramural<sup>50</sup> puede encontrarse a nivel subseroso (imagen en *doble carril* ) o submucoso (imagen en *miga de pan*). La aparición de gas en vena porta, aunque no es un signo patognomónico dado que puede ser por ejemplo un efecto secundario de una canalización umbilical, constituye también un signo precoz de la ECN. Cuando se produce una necrosis total de la mucosa que da lugar a la perforación del asa intestinal se produce el neumoperitoneo o presencia de gas libre intrabdominal, que en algunas ocasiones requiere de una radiografía en decúbito lateral con rayo horizontal para su confirmación.

Aunque se continúa utilizando la radiografía seriada para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y sobre todo para indicar la necesidad de intervención quirúrgica, cada vez son más los autores que reivindican el papel de la ecografía en la ECN.<sup>69,105</sup> Permite, no sólo observar las características morfológicas de las asas intestinales (grosor, edema, situación), sino que mediante el estudio de la vascularización y la motilidad de las asas intestinales, aporta una información funcional muy valiosa y un diagnóstico muy precoz del gas en vena porta. Además, mediante la ecografía podemos conocer la situación hemodinámica del RNPT muchas veces comprometida en la ECN. Es una técnica que se realiza a pie de incubadora e inocua para el RN, lo que la hace idónea para realizar el seguimiento de esta enfermedad permitiendo un tratamiento precoz de la misma.

En el estudio de Sharma et al<sup>97</sup> se observa de nuevo que la sintomatología está muy relacionada con la EG (figura 5); en el RN más inmaduro predomina el íleo y la distensión abdominal, en relación probablemente con la inmadurez neuronal que favorece el estasis y el sobrecrecimiento bacteriano así como con el hecho de que los RN tan inmaduros, normalmente están sujetos a ventilación mecánica y bajo efecto de medicación sedante. Estos recién nacidos normalmente no suelen iniciar con hematoquecia, lógico, si tenemos en cuenta el retraso en la eliminación de meconio y en la maduración de la motilidad intestinal antes mencionada. Por el contrario, la presencia de gas intramural y portal es más frecuente en los RN > 35 semanas, lo que refleja el hecho de que en estos niños el volumen de ingesta es mayor y la

fermentación secundaria a su metabolismo y a la interacción con la flora produce gas que, al desencadenarse la ECN, va diseccionando la mucosa y produce la neumatosis intestinal y la presencia de gas en vena porta.<sup>106</sup> En el RNPT, donde la mucosa es más inmadura, suele producirse de forma más brusca la perforación que da lugar al neumoperitoneo.



**Figura 5:** Relación entre la clínica de ECN y la EG.

*Probability:* probabilidad; *Gestational Age (wk):* Edad gestacional (semanas); *intramural gas:* gas intramural; *Bloody stools:* sangre en las heces; *portal venous gas:* gas en porta; *Distention:* distensión; *ileus:* íleo; *pneumoperitoneum:* neumoperitoneo.

Figura reproducida de: Sharma R, et al.<sup>97</sup>

Durante los últimos diez años, las investigaciones se han dirigido a encontrar biomarcadores que permitan, no sólo un diagnóstico temprano de la ECN, sino que también orienten un pronóstico que facilite las decisiones sobre el tratamiento.<sup>107,108</sup>

La PCR es el marcador inespecífico más utilizado; sin embargo no es un marcador precoz. Se utiliza fundamentalmente para realizar un control de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>109</sup> Junto con la trombopenia, constituyen los dos marcadores de la evolución más utilizados. A otros reactantes de fase aguda se les ha conferido, sin mucho éxito, mayor valor pronóstico (amiloide sérico A,<sup>110,111</sup> procalcitonina, anafilotoxina (C5a) y factor activador de las plaquetas, entre otros. Existen una serie de citoquinas proinflamatorias (IL-6, FNT-  $\alpha$ ) y

quimioquinas (IL-8 y la proteína-10 inducible del interferón-  $\delta$  (IP-10) que regulan al alza la expresión y secreción de las células T. A su vez, existen citoquinas anti-inflamatorias (IL-6). Tanto las citoquinas como las quimioquinas son mediadores muy precoces y su concentración disminuye rápidamente ante una evolución benigna de la ECN, por lo que se han establecido factores pronósticos entre las proporciones de IL-6, IL-8 y la expresión y liberación de células T.<sup>112</sup> Sin embargo, actualmente su uso clínico está todavía poco implantado. El CD69 de las *natural killer* y el CD64 de los neutrófilos entre otros, son antígenos de superficie que reaccionan con los microorganismos y de esta interacción se originan una serie de marcadores que se detectan muy precozmente en la sangre. Su análisis se puede realizar con pequeñas cantidades de sangre, 0,5 mL son suficientes, y su procesamiento puede esperar hasta 24 horas. Sin embargo, tampoco son marcadores específicos de ECN, sólo reflejan la existencia de una inflamación. El aumento de otros compuestos, aunque también inespecíficos, son más sugestivos de ECN porque su determinación se lleva a cabo en las heces. Ello a su vez también tiene algunas limitaciones, como la escasa homogeneidad de la muestra y el íleo presente en muchas ocasiones. Forman parte de estos marcadores la calprotectina fecal segregada por los neutrófilos y macrófagos,<sup>113,114</sup> la S100A12 (calgranulina C), segregada también por neutrófilos y macrófagos<sup>115</sup> y la lactoferrina; no obstante, tampoco han demostrado ser marcadores útiles dado que existe una gran variabilidad en su concentración en función de la EG. Finalmente, existen unas proteínas segregadas específicamente por las *células gobet* del epitelio intestinal, que constituyen un marcador bastante específico de lesión intestinal como son la proteínas ligadoras de ácidos grasos a nivel intestinal y hepático.<sup>116</sup> Sin embargo la vida media de estas proteínas es muy corta y además, para que se eleven en sangre u orina debe estar dañada un área amplia del intestino, por lo que, más que para el diagnóstico precoz, su utilidad radica en establecer un pronóstico de la ECN.<sup>117</sup>

Los marcadores más interesantes son los conocidos como “marcadores emergentes”. Esta última década, en este ámbito, se ha caracterizado por la búsqueda de **marcadores de riesgo específico de ECN**. Se trata de conocer, desde los primeros

días de vida, aquellos RNPT que a diferencia de otros de su misma EG y/o peso presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad. Este riesgo puede derivar de particularidades genéticas que los hacen más susceptibles que otros ó de situaciones clínicas que desencadenan un estado proinflamatorio. Aunque, obviamente, en la mayoría de los casos se da una conjunción de ambas situaciones. En este sentido, se han desarrollado una serie de marcadores: el estrés oxidativo desencadenado ante algunas situaciones perinatales, provoca la liberación de marcadores inflamatorios que podemos medir en la sangre de cordón;<sup>118</sup> la existencia de micro-ARN (mini-ARN, constituido por secuencias de 22 aminoácidos no codificantes) que inhibe la expresión de determinados genes relacionados con la RI y que podrían estar en relación con la localización de la lesión inflamatoria;<sup>119</sup> el análisis de los componentes orgánicos volátiles, consecuencia de la fermentación llevada a cabo por la microbiota, origen patogénico de la enfermedad, son ejemplos de este nuevo “escalón” diagnóstico. También se han desarrollado, como en el adulto, modelos matemáticos que emplean los biomarcadores junto con los signos clínicos clásicos de la ECN.<sup>120</sup>

El futuro, ya presente en el ámbito de la investigación, es conocer por medio de los biomarcadores aquellos RNPT que son susceptibles de desarrollar la ECN, incluso mediante el análisis de sustancias proinflamatorias ya en las gestantes. Todo ello permitirá establecer unas medidas preventivas en la población de riesgo que, no sólo disminuya el riesgo de padecer ECN sino, que aumentando el diagnóstico precoz, reduzca también el impacto de la enfermedad. 121. A su vez, y no menos importante, al focalizar las medidas preventivas en la población de riesgo, mejorará también la atención del RNPT de bajo riesgo de ECN, sometido en ocasiones a medidas preventivas y terapéuticas no justificadas.

## **2.7 TRATAMIENTO**

El objetivo inicial de la clasificación de Bell<sup>10</sup> fue diagnosticar la enfermedad en los estadios iniciales e instaurar de forma precoz el tratamiento médico que frenara la fatal evolución de la ECN. Pese a que las características de la población han variado

mucho desde los años 70 hasta la actualidad, y con ellas se ha modificado el concepto y clasificación de ECN,<sup>24</sup> como ya hemos comentado anteriormente, las bases del tratamiento una vez instaurada la ECN siguen siendo muy parecidas.

Ante la sospecha de ECN, que suele corresponder a un estadio I de Bell, se han de instaurar una serie de **medidas generales** como son la descompresión abdominal con sonda orogástrica o nasogástrica, la interrupción del aporte enteral (*nil per os*, NPO) e inicio de un aporte parenteral de líquidos. Es conveniente la extracción de cultivos de sangre, heces (coprocultivo y estudio virológico), jugo gástrico, así como de la leche con que en ese momento estemos alimentando al RN, ya sea materna o fórmula, e iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro. Aunque, como hemos comentado en el apartado de patogenia, la infección no siempre está implicada en la génesis de la enfermedad, puede participar en su inicio o complicar su evolución. Los antibióticos han de ser de amplio espectro, con una cobertura frente bacilos Gram negativos, estafilococos y gérmenes anaerobios. Una elección muy generalizada es la utilización de un aminoglucósido junto con un glucopéptido y asociar metronidazol si se sospecha participación de flora anaerobia por signos indirectos (como por la presencia de gas en vena porta o neumatosis intestinal) o de forma sistemática si, como suele ser la norma, se ha iniciado la alimentación. Cuando existe un deterioro importante del estado general con un inicio brusco y de rápida progresión, o la evolución con la pauta anterior no es favorable, es aconsejable el uso de los carbapenem.

Junto con estas medidas generales, se ha de instaurar un **tratamiento de soporte** que dependerá de la situación clínica del paciente. En estadios más avanzados de la enfermedad (estadio >II de Bell modificado) suele ser necesario un apoyo inotrópico y puede requerirse expandir la volemia. En estadios avanzados de ECN suelen ser necesarias las transfusiones de concentrado de hematíes, plasma y/o plaquetas, especialmente si precisan tratamiento quirúrgico. En estadios  $\geq$  de IIB de Bell modificada, los RN pueden precisar expansión de volemia con elevados volúmenes, dada la existencia de abundante líquido libre peritoneal y shock.

Igualmente, suelen requerir soporte con ventilación mecánica. Es recomendable que el paciente lleve una vía central. La analgesia dependerá del estado clínico del paciente intentando mantener un equilibrio entre, no someter al paciente a dolor y, no agravar el estado de íleo que suele acompañar a la ECN. De la misma manera, hay que mantener un adecuado estado metabólico y electrolítico, vigilando especialmente los niveles de calcio iónico, sodio y potasio y fósforo.

La indicación y tipo de **tratamiento quirúrgico** son decisiones no siempre evidentes en la ECN. Es en este punto, cuando las exploraciones complementarias clásicas como la PCR elevada y la trombopenia pueden tener mayor utilidad, pues reflejan la evolución de la enfermedad. Pese a la existencia de nuevos marcadores específicos de ECN y su relación con el pronóstico,<sup>122</sup> el seguimiento estrecho clínico y radiológico, son los que en la práctica diaria orientan al médico en la indicación de la cirugía. Es imprescindible una observación seriada de las características del abdomen (grado de distensión, coloración, dolor a la palpación o con los movimientos espontáneos del RN), necesidad de hemoderivados y evolución radiológica y ecográfica. La cirugía está indicada cuando existe perforación intestinal con neumoperitoneo o una necrosis intestinal que produce un shock refractario al tratamiento. La existencia de aire libre abdominal no siempre es fácil de identificar; suele acompañarse de un empeoramiento de la exploración abdominal con cambios de coloración y disminución de la movilidad del abdomen. La ecografía y la realización de una radiografía con rayo horizontal pueden orientar al diagnóstico. El valor pronóstico del gas en vena porta ha sido motivo de muchos estudios, como predictor de perforación intestinal y por tanto, de indicación quirúrgica. Algunos autores<sup>123</sup> confieren al gas en vena porta un valor predictivo positivo de necesidad de cirugía elevado. Sharma et al,<sup>106</sup> sin embargo, en un estudio prospectivo en el que evaluaron a 194 RN con ECN, observaron que el 50 % de los RN con ECN que presentaron gas en vena porta al diagnóstico no requirieron tratamiento quirúrgico, sin existir diferencias significativas en la mortalidad. Tan importante o más que la indicación quirúrgica es, quizás, el momento de realizarla y el tipo de intervención. Mucho se ha publicado con

respecto a la utilización de un drenaje de descompresión abdominal que, con el objetivo de “enfriar” la situación, permita eludir la laparotomía y de la resección intestinal. Algunos autores<sup>20,124</sup> refieren un deterioro clínico posterior a la colocación del drenaje sin disminuir el cómputo global de laparotomías. Quizás, el papel del drenaje, más que para evitar la laparotomía, sea el de dar tiempo para poder realizarla en una fase menos aguda de la ECN, cuando la inflamación se haya localizado y la resección intestinal necesaria sea menor. En este sentido, también existe cierta controversia en cuanto a la realización de una resección con anastomosis o la realización de una colostomía/enterostomía de descarga con anastomosis en un segundo tiempo quirúrgico. Hall et al<sup>125</sup> aportan buenos resultados de anastomosis primarias en RN de peso < 1.000 g; la mayoría de las veces, la decisión de dejar una colostomía/ileostomía va a depender del grado de inflamación alrededor de la zona quirúrgica; en algunas ocasiones, el plantear una anastomosis primaria requiere reseca amplias zonas intestinales con las consecuencias posteriores que ello conlleva. También influye en la decisión la región intestinal implicada. Las colostomías presentan mucho mejor pronóstico funcional que las ileostomías, aunque éstas son mucho más frecuentes en el contexto de esta enfermedad. Por supuesto que la longitud del tramo resecado es lo que más influye en el desarrollo de un síndrome de intestino corto; 30 cm con resección de la válvula ileocecal, o 50 cm respetándola, es la longitud crítica del síndrome de intestino corto.<sup>126</sup>

Una vez superada la fase aguda, tanto la duración del tratamiento antibiótico como la reintroducción de la alimentación, constituyen los dos hitos más importantes de la **convalecencia**. Si la ECN no ha evolucionado y se ha detenido en la fase de sospecha con sintomatología inespecífica, se mantendrán los antibióticos hasta la llegada de los cultivos (48-72 horas son suficientes) y se reintroducirá la alimentación con la mayor brevedad posible, siendo en ocasiones factible no llegar a interrumpirla. Sin embargo, cuando el diagnóstico de ECN es firme (estadio >II de Bell) mantendremos los antibióticos durante un mínimo de 14 días. La reintroducción de la alimentación ha de ser paulatina y en ocasiones, si ha existido resección y sobre todo si

existen colostomías/enterostomías, puede ser necesario el uso de fórmulas elementales o extensivamente hidrolizadas. Es imprescindible realizar un cuidadoso aporte de líquidos y soluciones glucoelectrolíticas orales que compensen las pérdidas de sodio y agua. El apoyo parenteral y enteral es fundamental para intentar paliar las consecuencias nutricionales y neurológicas de esta devastadora enfermedad.

## 2.8 PREVENCIÓN

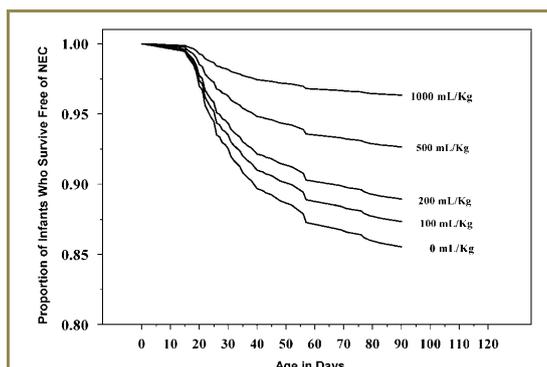
*Necrotizing Enterocolitis Prevention: Art or Science?* Es el título con el que Lucky Jain<sup>127</sup> inicia el prólogo del monográfico sobre ECN publicado en *las Clínicas Perinatológicas* del 2013. Con estas palabras el autor trata de plasmar la dificultad para prevenir una enfermedad cuya patogenia no acabamos de conocer en su totalidad debido a su origen multifactorial. Jain se pregunta las causas de que medidas tales como el uso de LM, la estandarización de los métodos de alimentación o el uso juicioso de los antibióticos, siendo pautas sencillas que han demostrado ampliamente su eficacia, no se generalizan en todas las unidades neonatales.

Por otra parte, Denning y Maheshwari<sup>128</sup> en el prefacio del mismo monográfico sugiere que la incidencia cero de ECN dada la complejidad de la enfermedad es muy difícil de alcanzar. Sin embargo, otros autores<sup>69,129</sup> defienden una tolerancia cero, y defienden que aplicando las medidas preventivas que han demostrado ser eficaces, conseguirlo es posible.

### 2.8.1 Lactancia materna

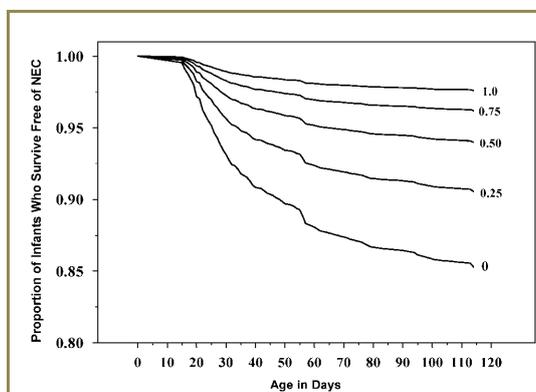
La protección que confiere la LM al RN ha sido ampliamente estudiada; la mayoría de los autores observan una disminución significativa de la infección neonatal y sepsis en aquellos RN alimentados durante los primeros días con LM. Schanler et al<sup>130</sup> entre otros<sup>131,132</sup> encuentran también una disminución de la ECN. Todos coinciden en que el efecto protector de la LM depende tanto de la dosis como del momento de la ingesta. En el trabajo de Meinen-Derr et al<sup>132</sup> realizado con una cohorte de 1272 RNPT alimentados con leche de su propia madre en un estudio realizado por NICHD, queda

representado gráficamente que el efecto protector de la LM es dosis y tiempo de exposición dependiente y que pequeños volúmenes de LM ya confieren protección frente a la infección y la ECN (Figuras 6a y 6b).



**Figuras 6a y 6b:** Curvas de supervivencia libre de ECN en función del volumen y la proporción de LM ingerido durante los 14 primeros días de vida.

**Figura 6a:** Curvas de supervivencia libre de ECN en función de la cantidad de LM ingerida ( $\text{mL Kg}^{-1}$ ) durante los primeros 14 días de vida. Curvas ajustadas por PN, PEG, raza, PDA, esteroides antenatales y duración de la ventilación mecánica. Las curvas representan la predicción de la supervivencia libre de ECN y no se corresponden directamente con el número de RN.



**Figura 6b:** Curvas de supervivencia libre de ECN en función de la proporción de LM del aporte total durante los primeros 14 días de vida. Curvas ajustadas por PN, PEG, raza, PDA, esteroides antenatales y duración de la ventilación mecánica. Los números de la gráfica (0, 0.25, 0.50, 0.75 y 1.0) representan la proporción del aporte total que es leche humana.

*Age in days:* edad en días; *proportion of infants who survive free of NEC:* proporción de RN que sobrevive libre de ECN. Las curvas representan la predicción de la supervivencia libre de ECN y no se corresponden directamente con el número de RN.

ECN, enterocolitis necrosante; LM, leche materna; PN, peso al nacimiento; PEG, pequeño para la edad gestacional; PDA, persistencia del ductus arterioso; RN, recién nacido.

Figura reproducida de: Meined-Derr J, et al.<sup>132</sup>

La **leche humana fresca**<sup>133</sup> está compuesta por numerosos factores que confieren inmunoprotección, como las inmunoglobulinas, la lisozima, lactoferrina, el factor activador de las plaquetas, macrófagos, linfocitos y neutrófilos. La composición de los ácidos grasos y oligosacáridos de la LM ejercen un papel antiinflamatorio y antimicrobiano respectivamente. Algunas quimoquinas, citoquinas como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador beta, juegan un papel importante en la interacción con la flora microbiana mediante los receptores proteoglicanos. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) se encuentra en la LM a concentraciones superiores a cualquier otro reservorio. El **calostro** secretado durante los primeros días de vida, contiene gran proporción de factores de crecimiento (epidérmico, insulín-dependiente, fibroblasto, del hepatocito y factor transformador alfa); estos compuestos presentes en el LA que deglute el feto<sup>134</sup> son fundamentales para la adecuada maduración de las *tight-junctions* de la mucosa intestinal, de forma que se mantenga la integridad de la mucosa y se evite la translocación bacteriana. Son también esenciales en los mecanismos de reparación de las células de la mucosa. La **leche humana congelada** conserva la mayoría de propiedades bioactivas de la leche fresca, inactiva al citomegalovirus (CMV) e impide el sobrecrecimiento bacteriano. La **leche humana pasteurizada**,<sup>135</sup> a 72°C durante 15 y 5 segundos, produce una destrucción bacteriana e inactivación del CMV respectivamente; a su vez se destruyen totalmente las lipasas con aumento de la concentración y actividad de la lisozima, sin afectar a las vitaminas B1, B2, B6, C y ácido fólico así como a la lactoferrina e inmunoglobulina secretora. La pasteurización a 62.5°C y 30 minutos no afecta a los ácidos grasos de cadena larga<sup>136</sup> ni a la IL-10<sup>130</sup> implicados en el desarrollo neurológico y en la función visual.

Sin embargo la pausterización puede conducir a la pérdida de muchos compuestos bioactivos, por lo que lo más óptimo para el RNPT, es alimentarse desde el inicio con LM fresca de su propia madre, de tal forma que se beneficie de las propiedades del calostro desde los primeros días de vida, cubriendo así el período crítico que constituyen las dos primeras semanas de vida. Sin embargo, durante los

primeros días de vida en muchas ocasiones no se dispone de LM (la situación clínica de las madres a veces lo impide o la madre no desea lactar). En este contexto la leche humana donada (LHD) podría sustituir a la leche de la propia madre, permitiendo su administración desde las primeras horas de vida. A la vista de los estudios más recientes<sup>137-140</sup> y la última revisión Cochrane<sup>141</sup> la leche de banco parece ser la mejor alternativa si se carece de LM y que además, en contra a lo que otros autores afirman, la existencia de banco de leche favorece la promoción de la lactancia materna aumentando el porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta. El uso de fortificantes de leche maternos minimizan las diferencias nutricionales entre la LHD y la leche artificial.<sup>141</sup>

Los esfuerzos han de ir encaminados a realizar una adecuada promoción de la lactancia materna durante la gestación y a facilitar la lactancia materna durante todo el ingreso y especialmente en el postparto, cuando quizás la situación es más complicada. A su vez, nuevas técnicas de esterilización o métodos de pasteurización menos agresivos así como trabajar en el enriquecimiento de la LM mediante la mejora de los fortificantes, son medidas en las que habría que incidir.

### **2.8.2 Pautas de alimentación**

En la mayoría de los estudios epidemiológicos la mayoría de los RN que desarrollan ECN han sido alimentados previamente. Stoll<sup>4</sup> refiere en su estudio cifras del 90% y, aunque sólo un 10% de los alimentados desarrollen la enfermedad, de estos estudios se generalizó la idea de que la alimentación “precipitaba” la ECN. Por ello, en las unidades neonatales durante los años 70-80, coincidiendo con avances técnicos como el uso de NP, se mantuvo la tendencia a prolongar el período de dieta absoluta o NPO.

En esta época se realizaron varios estudios que relacionaban la alimentación trófica (AT) o nutrición enteral mínima (NEM) con el desarrollo de ECN; sin embargo, la realidad era que la incidencia de la ECN en dichos trabajos era muy baja y se hizo una malinterpretación de los resultados lo que llevó a adoptar medidas opuestas, tales

como alimentar de forma precoz y con incrementos rápidos a los RNPT. El trabajo más representativo es el de Berseth et al.<sup>142</sup> Se trata de un estudio prospectivo doble ciego que muestra dos cohortes de RNPT < 32 semanas nacidos en los años 1996-2000; a un grupo de RN se les mantiene con una AT 10 días (20 mL/Kg/d) y posteriormente se realiza el ascenso a razón de 20 mL/Kg/d mientras que, a un segundo grupo de RN se aumenta la alimentación a 20 mL/Kg/d desde que inician alimentación. El importante aumento de la incidencia en de la ECN (1,4% vs 10%) llevó a suspender el estudio.

El elevado número de publicaciones al respecto de las características de la nutrición en el RNPT refleja lo que podríamos llamar una cierta “fobia” por iniciar la alimentación, relacionándola con un aumento de riesgo del inicio de la ECN. De tal forma que se han realizado estudios acerca de todas las particularidades que rodean la alimentación en el RNPT, con objeto de describir las pautas más idóneas para prevenir la enfermedad (tabla 4).

La AT es el aporte de pequeños volúmenes de alimentos nutricionalmente insuficientes.<sup>143</sup> Aunque existe una cierta variabilidad en definir qué volumen de aporte se considera AT, la mayoría de los autores coinciden en los 20 mL/Kg/d; la precocidad en el inicio de la AT se entiende, en términos generales, por las primeras 72-96 horas de vida. Un uso precoz y mantenido de la AT, se ha relacionado con una mejor tolerancia de la alimentación y por lo tanto, con una menor estancia hospitalaria.<sup>143-146</sup> No se ha demostrado, sin embargo, que disminuya la incidencia de ECN, aunque su seguridad y eficacia ha sido objeto de multitud de estudios como se refleja en la revisiones Cochrane (tabla 5). También se ha estudiado ampliamente el ritmo de ascenso; lógicamente, cuanto más rápido se realice, más precozmente se alcanzará la alimentación enteral completa.<sup>147</sup> En este sentido, parece ser que incrementos de 30 mL/Kg/d son seguros en RNPT sin factores de riesgo para desarrollar una ECN. Otros aspectos relacionados con las prácticas de alimentación como el uso de fortificantes de la LM, forma de infusión, tipo de alimentación...etc., se han visto reflejados en numerosas publicaciones y también han sido objeto de revisiones amplias (tabla 6).

Estudio	Lugar, año	Diseño/Objetivo	Resultados	Particularidades
Ostertag SG, et al. <sup>144</sup>	New York Hospital-Cornell Medical Centre (New York)  Octubre 2004- Junio 2004	Estudio prospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar incidencia ECN en RNMBP con elevado riesgo de ECN en relación a la AT precoz  <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo I (n=17): AT precoz, desde día 1, mantenida 7 días y luego incrementos de 10 mL/Kg/d</li> <li>Grupo II (n=17): AT precoz, desde día 7, mantenida 7 días y luego incrementos de 10 mL/Kg/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia de la ECN en los RN de alto riesgo es del 24%, en los RNMBP del 11,7% y del global de RN admitidos en el centro neonatal del 3,2%</li> <li>El inicio precoz de la AT no aumenta el riesgo de ECN</li> <li>El grupo I (avance precoz) alcanza antes la nutrición enteral completa</li> </ul>	Estudio incluido en la revisión Cochrane de Morgan J et al. <sup>148</sup>  Introducen inicialmente una solución de dextrosa con agua, posteriormente una fórmula diluida y finalmente fórmula completa
Berseth CL, et al. <sup>142</sup>	Ben Taub General Hospital, Houston (Texas)  Enero 1996- enero 2000	Estudio prospectivo doble ciego  RN < 32 sem.  <u>Objetivo:</u> valorar el riesgo de ECN ante inicio del incremento precoz y rápido, es decir duración de la AT y rapidez del incremento  <i>NPO</i> no determinado (hasta retirada de CU y drogas de efecto vascular):  <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo I (n=71): AT a 20 mL/Kg/d durante 10 días y luego incremento a 20 mL/Kg/d</li> <li>Grupo II (n=70): AT a 20 mL/Kg/d 1 día y luego incremento a 20 mL7Kg/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucha mayor incidencia de ECN en el grupo II (10% vs 1,4%): SE SUSPENDIÓ EL ESTUDIO</li> <li>Grupo II: menor duración de las vías centrales y de la NP, pero no menor incidencia de colestasis ni infección</li> <li>No mejoría en el grupo II del patrón de maduración intestinal hormonal ni de la motilidad</li> </ul>	Este estudio, por su aumento de la incidencia de la ECN fue utilizado durante mucho tiempo como justificación para una introducción tardía de cualquier tipo de alimentación

**Tabla 4 :** Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.

ECN, enterocolitis necrosante; RNMB, recién nacido de muy bajo peso al nacimiento; AT, alimentación trófica; CU, catéteres umbilicales; RN, recién nacido; NP, nutrición parenteral.

Estudio	Lugar, año	Diseño/Objetivo	Resultados	Particularidades
Pietz J, et al. <sup>149</sup>	Fairview Hospital, Cleveland Clinic Health System, Cleveland (Ohio)  1986-2005	Estudio observacional retrospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar incidencia ECN, ECN quirúrgica y PIE en RNMBP en función de dos regímenes de alimentación distintos  <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo I (n=1158): <i>late-onset, slow, continuous drip</i> (LOSD); sin uso de indometacina ni dexametasona precoz</li> <li>Grupo II (n=81): régimen de alimentación distinto (no especificado en el artículo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aunque tienen una incidencia global baja, similar a la referida por la VON, alrededor del 7%, es prácticamente nula en el grupo I</li> <li>La incidencia de ECN quirúrgica y de PIE, aunque son inferiores en el grupo I, estas diferencias no alcanzan significación estadística</li> </ul>	<p>Grupo II es mucho menor que el grupo I</p> <p>Puede existir un sesgo importante porque el grupo II está constituido probablemente por RNMBP con PDA</p>
Henderson H, et al. <sup>150</sup>	Estudio multicéntrico realizado en Reino Unido (10 unidades neonatales)  Enero 2004-diciembre 2005	Estudio caso-control observacional prospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar la asociación entre diferentes prácticas alimenticias y el desarrollo de ECN  <ul style="list-style-type: none"> <li>Caso (n=53): RNPT con ECN diagnosticada por clasificación de Bell en cualquier estadio.</li> <li>Controles (n=53): RNPT de EG similar (dividen a la población en tres grupos de EG: &lt;28, 28-32, &gt;32), nacido lo más próximo al caso y de EPM&gt;34 semanas</li> </ul> <p>* cuando realizan el estudio con los casos &gt;II de Bell (n=30), corroboran los resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No encuentran diferencias en relación al inicio de la AT</li> <li>Encuentran una relación entre la duración de la AT (&lt;1 mL/Kg/h) y la incidencia de la ECN: 3 días vs 6 días en los casos y controles respectivamente</li> <li>Los casos alcanzan 5 días antes la alimentación enteral completa</li> <li>Mayor frecuencia, de LM en los controles</li> </ul>	Diseño similar a nuestro estudio, pero con 10 centros distintos y menos casos de EC>II de Bell.

**Tabla 4 (cont.):** Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.

ECN, enterocolitis necrosante; PIE, perforación intestinal espontánea; RNMP, recién nacido de muy bajo peso; EG, edad gestacional; EPM: edad postmenstrual; VON, Vermont Oxford Network; AT, alimentación trófica; LM, Leche materna; PDA, persistencia del ductus arterioso

Estudio	Lugar, año	Diseño/Objetivo	Resultados	Particularidades
Celik FC, et al. <sup>145</sup>	Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey  Abril 2003- Abril 2006	Estudio observacional retrospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar el efecto de la alimentación enteral precoz en la incidencia de la ECN en los RNMBP  <ul style="list-style-type: none"> <li>Período I (n=167), Abril 2003-Octubre 2004: inicio alimentación enteral tras extubación</li> <li>Período II (n=130), Noviembre 2004-Abril 2006: inicio de la AT lo más precozmente posible, incluso el primer día</li> </ul> <p>En ambos grupos la duración de la AT es similar, 2-3 días y el incremento también.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se produce un aumento de la ECN y sí una disminución de la mortalidad por ECN, el inicio precoz de la AT parece seguro</li> <li>Disminución de los días de estancia en el período II</li> <li>Aumento de sepsis y cultivos positivos sorprendentemente en el grupo II</li> </ul>	Hace bastante referencia, a diferencia de otros estudios, al crecimiento y estado nutricional.
McCallie KR, et al. <sup>143</sup>	Lucile Packard Children's Hospital, Stanford (California)  Julio 2006- Diciembre 2007	Estudio observacional retrospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar el impacto de la instauración de un protocolo estandarizado de alimentación en la incidencia de ECN en el RNMBP  <ul style="list-style-type: none"> <li>Período I (n=83): 9 meses antes del protocolo</li> <li>Período II (n=64): 9 meses después del protocolo</li> </ul> <p>* Protocolo de alimentación: NPO 3 días, AT 6-8 días en función del PN (&gt; ó &gt; 1000g. Respectivamente), incremento lento, promoción de lactancia materna y uso de calostro.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución significativa de la ECN y la infección en el período II</li> <li>Disminución del tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa en el período II</li> <li>Mayor uso de LM y calostro en el período II</li> <li>Disminución de la RC y de la desnutrición grave (p&lt;3) en el período II</li> </ul>	Estudio muy completo, con una adecuada valoración del estado nutricional utilizando las gráficas de Fenton  Se autocritican la fortificación tardía de la LM  Plantean que, aunque defienden una AT precoz y prolongada, quizás en los RN de PN>1001 g, se podría ir más rápido

**Tabla 4 (cont.):** Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.

ECN, enterocolitis necrosante; RNMB, recién nacido de muy bajo peso; AT, alimentación trófica; NPO, nil per os; PN, peso al nacimiento; RC, restricción del crecimiento; LM, leche materna; RN, recién nacido.

Estudio	Lugar, año	Diseño/Objetivo	Resultados	Particularidades/comentarios
Viswanathan S, et al. <sup>151</sup>	MetroHealth Medical Centre, Cleveland (Ohio)  Enero 2003-Diciembre 2012	Estudio observacional retrospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar el impacto de la instauración de un protocolo de instauración tardía y incremento lento en la incidencia de la ECN en RN de PN<1000g  <ul style="list-style-type: none"> <li>Período I (n=294), enero 2003-julio 2009</li> <li>Período II (n=125), septiembre 2009-diciembre 2012</li> </ul> Período II: NPO 14 y 7 días (< y >750 g respectivamente); duración de AT (6-12 mL/Kg/d aproximado en función del peso) de 7 días y incremento de 6 mL/Kg/d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción significativa de la ECN en los RN &gt; 750 g (pasan de una incidencia del 16,2% a un 2,1%); también reducen la ECN quirúrgica pero no significativamente</li> <li>Aumento del tiempo de NP y vías centrales sin aumento de infección</li> <li>No refieren diferencias en peso al alta con respecto al grupo de la VON.</li> </ul>	El estudio abarca 2 períodos de años largos, pueden existir diferencias importantes entre las prácticas del 2003 y la del 2012  Es un período de NPO muy prolongado, quizás únicamente justificado en el grupo de < 750 g.
Hamilton E, et al. <sup>146</sup>	Medical University of South Carolina (Carolina del Sur)  Enero 2007-Junio 2010	Estudio observacional retrospectivo  <u>Objetivo:</u> valorar el impacto de la instauración de un protocolo estandarizado de alimentación en la incidencia de ECN en el RNMBP  <ul style="list-style-type: none"> <li>Período I (n=277): Enero 2007-Junio 2008</li> <li>Período II (n=326): Enero 2009-Junio 2010</li> </ul> * Protocolo de alimentación: NPO sólo si inotrópicos o FiO2 >60%, AT 1-5 días, incremento 15-30 mL/Kg/d, promoción de lactancia materna. También usan LHD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución significativa entre los dos períodos en el inicio de la AT con una media de inicio de 14 horas en el período II</li> <li>Cuando analizan el período II por separado, encuentran una disminución de la ECN en aquellos RN que iniciaron AT antes de las 24 horas de vida (4,6% vs 14%) y también de la mortalidad asociada a la ECN (6,3% vs 15,1%)</li> </ul>	Existen diferencias significativas en cuanto al PN y EG entre los dos grupos

**Tabla 4 (cont.):** Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.

ECN, enterocolitis necrosante; RN, recién nacido; PN, peso al nacimiento; NPO, *nil per os*; AT, alimentación trófica; RNMBP, recién nacido de muy bajo peso al nacimiento; LHD, leche humana donada; NP, nutrición parenteral; VON, Vermont Oxford Network; EG, edad gestacional.

Estudio	Lugar, año	Diseño/Objetivo	Resultados	Particularidades/comentarios
Sáenz de Pipaón M, et al. <sup>152</sup>	Hospital La Paz, Madrid (España)  "Año de aceptación de la publicación" 2002	Estudio prospectivo rdbdomizado  <u>Objetivo:</u> demostrar que el aporte de AT favorece la maduración intestinal en los RNPT durante la primera semana de vida  Se comprueba la acreción de leucina en los siguientes grupos de RNPT de PN<1600 g.  3 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo Control (C), n= 14: NPO primera semana de vida</li> <li>• Grupo LM (BM), n=12: AT con 10 mL/Kg/d el día 1 y luego hasta el día 7 con 20 mL/Kg/d de LM</li> <li>• Grupo de fórmula artificial (F), n=12: AT con 10 mL/Kg/d el día 1 y luego hasta el día 7 con 20 mL/Kg/d de LM</li> </ul>	Encuentran mayor acreción de leucina en los grupos BM y F, es decir, según su hipótesis, la AT durante la primera semana de vida madura la función esplácnica	Está incluido en la revisión Cochrane  Aunque evalúa también otros parámetros como el incremento de peso y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa, no encuentra diferencias entre los tres grupos; el autor lo relaciona con el tamaño de la muestra.

**Tabla 4 (cont.):** Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.

AT, alimentación trófica; RNPT, recién nacido pretérmino; PN, peso al nacimiento; NPO, *nil per os*; LM, leche materna

Título/autores	Estudios incluidos	Objetivo	Conclusiones
<p><b>Trophic feedings for parenterally fed infants</b></p> <p>Tyson JE 2005, et al.<sup>153</sup></p>		<p>Comparación NPO vs AT en la tolerancia y ECN en los RNPT alimentados con NP</p> <p>Estudia la seguridad y beneficio de la <b>precocidad de inicio de la AT</b></p> <p>AT: <math>\leq 25</math> Kcal/Kg/d <math>\geq 5</math> días vs NADA O AGUA</p>	<p>Disminuye el tiempo de estancia</p> <p>Disminuye el tiempo en alcanzar nutrición enteral completa</p> <p>NO EFECTO EN LA ECN</p>
<p><b>Early trophic feeding for very low birth weight infants</b></p> <p>Bombell S 2009, et al.<sup>154</sup></p>		<p>Estudia la seguridad/beneficio de <b>la duración de la AT precoz</b> frente a un incremento precoz</p> <p>AT prolongada: hasta 24 mL/Kg/d en las primeras 96 horas de vida y mínimo durante la primera semana de vida vs incremento rápido</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No influye en la tolerancia/crecimiento</li> <li>• No influye en la ECN</li> </ul>

**Tabla 5:** Revisiones Cochrane acerca de la alimentación trófica (AT).

NPO, *nil per os*; AT, alimentación trófica; ECN, enterocolitis necrosante; RNPT, recién nacido pretérmino; NP, nutrición parenteral

Título/autores	Estudios incluidos	Objetivo	Conclusiones
<p><b>Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants</b></p> <p>Morgan J 2013, et al.<sup>148</sup></p>	<p>Abdelmaaboud 2012, 125 EG 28-36 sem.</p> <p>Davey 1994, 62 PN &lt; 2000g.</p> <p>Karagianni 2010, 84 EG 27-34 sem.</p> <p>Khayata 1987, 12 RNMBP</p> <p>Leaf 2012, 404 EG&lt; 35 sem.</p> <p>Ostertag 1986, 38 RNMBP</p> <p>Pérez 2011, 239 RNMBP</p>	<p>Relación entre el retraso en la introducción de <b>la AT</b> y la ECN, la mortalidad y otras comorbilidades del RNBP de EG≤32 sem.</p> <p>AT (≤24 mL/Kg/d) tardía &gt;4 días</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No aumenta la incidencia de ECN aunque se retrase la AT&gt;4 días</li> <li>Se alcanza 2-4 días antes la nutrición enteral completa con la AT precoz, aunque sin repercusión clínica</li> <li>Se obtienen los mismos resultados con el subgrupo de RCIU y en aquellos con alteración prenatal del doppler</li> <li>Faltan datos en los PN&lt; 1000g.</li> </ul>
<p><b>Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants</b></p> <p>Morgan J 2013, et al.<sup>155</sup></p>	<p>Becerra 1996, 190 RNMBP</p> <p>Dunn 1988, 39 RNMBP</p> <p>McClure 2000, 100 PN&lt;1750g.</p> <p>Meetze 1992, 47 PN&lt;1250g y EG 28-32 sem.</p> <p>Mosqueda 2008, 84 RNMBP</p> <p>Schanler 1999, 171 EG 28-30 sem.</p> <p>Saénez de Pipaón 2003, 36 PN&lt;1600g</p> <p>Troche 1995, 29 EG 25-30</p> <p>Van Elburg 2004, 56 PN&lt;2000g.</p>	<p>Relación entre <b>AT precoz vs incremento rápido</b> con la tolerancia digestiva, el crecimiento y la incidencia de ECN del RNBP de EG ≤32 sem.</p> <p>AT (≤24 mL/Kg/d) considerada precoz (primeras 96 horas) y mantenida (al menos una semana) vs incremento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La AT precoz y mantenida no parece tener efectos beneficiosos en el crecimiento, desarrollo y riesgo de ECN</li> <li>No se pueden sacar conclusiones</li> <li>No se incluyen RCIU</li> </ul>

**Tabla 5 (cont.):** Revisiones Cochrane acerca de la alimentación trófica (AT).

EG, edad gestacional; PN, peso al nacimiento; RNMBP, recién nacido muy bajo peso al nacimiento; AT, alimentación trófica; ECN, enterocolitis necrosante; RNBP, recién nacido de bajo peso al nacimiento; RCIU, retraso de crecimiento intrauterino.

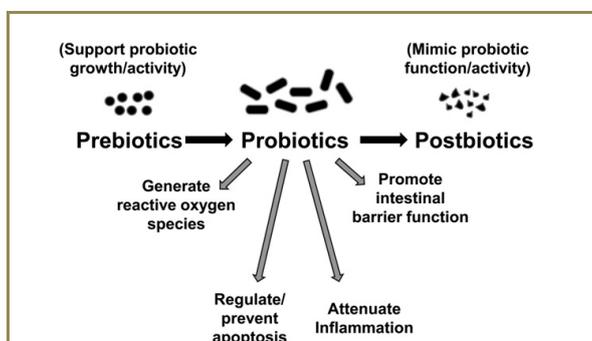
Título/autores	Estudios incluidos	Objetivo	Conclusiones
<b>Dilute versus full strength formula in exclusively formula-fed preterm or low birth weight infants</b> Basuki F, et al. <sup>156</sup>	Anderson 1995, 14 RNMBP Currao 1988, 50 RNMBP Sarna 1990, 38 RNMBP	Estudio de la relación del <b>uso de fórmulas diluidas con la ECN.</b> También se estudian otras variables como el incremento de peso, la tolerancia digestiva...etc.	No existen diferencias en cuanto a tolerancia digestiva ni a la incidencia de ECN  Sí que se produce un aumento del tiempo en alcanzar el aporte enteral completo con el uso de fórmulas diluidas
<b>Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams</b>  Premji SS, et al. <sup>157</sup>	Akintorin 1997, 80 RNMBP Dollberg 2000, 23 PN<1250g. Dsilna 2005, 68 PN<1200g. McDonald 1992, 34 PN<1600g. Schanler 1999, 171 EG<30 sem. Silvestre 1996, 82 RNMBP Toce 1987, 53 RNMBP	Estudio de la eficacia de la <b>alimentación mediante DC vs Bolus</b> en los RNMBP	No se pueden extraer conclusiones concluyentes
<b>Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants</b>  Quigley M, et al. <sup>141</sup>	Cristofalo 2013, 53 PN<1250g. Davies 1977, 68 RN EG 28-36 sem. Gross 1983, 67 RN EG 27-33 sem. Lucas 1984, 159 PN<1850g. Lucas1984, 343 PN<1850g. Raiha 1976, 106 PN< 2100g. Schanler 2005, 173 EG<30 sem. Schultz 1980, 20 RNBP Tyson 1983, 81 RNMBP	Estudiar el efecto de la <b>alimentación con fórmula vs LHD</b> en el crecimiento y desarrollo del RNBP	Los RNBP alimentados con fórmula crecen más que los de LHD no fortificada; no existen datos suficientes para comparar fórmula artificial y LHD fortificada  Se observa un aumento significativo de ECN en los RNBP alimentados con fórmula

**Tabla 6 :** Revisiones Cochrane de distintos aspectos de la alimentación y su relación con la ECN.

RNMBP, recién nacido de muy bajo peso al nacimiento; PN. Peso al nacimiento; EG, edad gestacional; RNBP, recién nacido bajo peso; ECN, enterocolitis necrosante; DC, débito continuo; LHD, leche humana donada

### 2.8.3 Prebióticos, probióticos y postbióticos

La adquisición de una adecuada flora comensal o microbiota es fundamental en la prevención de la ECN. En este sentido se han desarrollado en la última década una serie de productos que directa (probióticos) o indirectamente (prebióticos) aumentan la concentración de lactobacilos y bifidobacterias o de los productos beneficiosos de sus metabolitos (postbióticos)(Figura 7).



**Figura 7:** acción de prebióticos, probióticos y psotbióticos.

*Support probiotic growth/activity:* facilitan el crecimiento/actividad de los probióticos; *Generate reactive oxygen species:* generan especies reactivas de oxígeno; *Regulate/prevent apoptosis:* regular/prevenir la apoptosis; *Attenuate inflammation:* atenuar la inflamación; *Promote intestinal barrier function:* promover la función barrera intestinal; *Mimic probiotic function/activity:* imitar función/actividad de los probióticos; *prebiotics:* prebióticos; *probiotics:* probióticos; *postbiotics:* postbióticos.

Figura reproducida de Patel RM, et al.<sup>158</sup>

Los **probióticos** son suplementos o alimentos que contienen microorganismos vivos que alteran la microbiota del huésped. Ejercen su papel manteniendo la estabilidad de la barrera intestinal, favoreciendo el crecimiento de las bacterias comensales y actuando directamente en los mecanismos antiinflamatorios. Estas funciones las realiza a nivel celular induciendo la expresión de las proteínas que forman parte de las *tight-junctions*, produciendo especies reactivas de oxígeno, favoreciendo la expresión de genes citoprotectores que previenen la apoptosis y atenuando el NF-kB entre otras.<sup>159, 160</sup>

Una de las grandes limitaciones para su uso, es la existencia de una gran variabilidad en cuanto al microorganismo, dosis y pauta utilizados. La mayoría de los autores utilizan cepas de bifidobacterias y lactobacilos, como agentes únicos o en combinación; las dosis suelen ser de  $10^{10}$  a  $10^{15}$  UFC/día, y suelen empezar a la primera semana de vida y prolongarlo hasta el primer mes. Existen dos metanálisis importantes publicados. Desphande et al<sup>161</sup> incluyen 11 estudios de uso de probióticos en un total de 2176 RNPT, donde refieren una disminución de la mortalidad global pero no específica por ECN; únicamente 5 estudios de los incluidos fueron diseñados para hallar una disminución de la ECN, encontrándose significativamente en ellos menor incidencia de la enfermedad, sin embargo no encuentran disminución de la sepsis. Wang et al<sup>162</sup> amplían su metanálisis con 9 estudios (tabla 7), analizando un total de 20 estudios y 3816 RNPT. En sus resultados se sigue observando una disminución de la ECN y también de la mortalidad en relación a ella, pero tampoco encuentran una disminución de la sepsis tardía.

Variable	Probiótico	Pacientes totales (n)	OR (95% CI)
ECN	Lactobacillus	1205	0,37 (0,19-0,73)
	Bifidobacteria	976	0,30 (0,16-0,58)
	Ambos	1403	0,33 (0,19-0,58)
Muerte	Lactobacillus	1205	0,61 (0,38-0,97)
	Bifidobacteria	340	0,74 (0,18-2,97)
	Ambos	1312	0,47 (0,26- 0,87)
Sepsis	Lactobacillus	1205	0,79 (0,46-1,36)
	Bifidobacteria	340	0,84 (0,29-2,41)
	Ambos	1312	0,90 (0,60-1,36)

**Tabla 7:** Comparación de la eficacia de diferentes cepas de probióticos.

ECN: enterocolitis necrosante; OR: riesgo relativo.

Datos tomados de: Wang Q, et al.<sup>162</sup>

Por otra parte, el hecho de introducir microorganismos vivos en RNPT, con el riesgo potencial de infección que ello podría conllevar,<sup>163, 164</sup> ha hecho que la

indicación de su uso no se haya generalizado y que las sociedades científicas hayan sido muy cautas a la hora de indicar la utilización de los probióticos en los RNPT, supeditándola a la realización de más estudios multicéntricos que evalúen la seguridad de cada uno de los compuestos utilizados.<sup>165,166</sup> En nuestro país actualmente el Grupo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Neonatología<sup>167</sup> considera que el uso de probióticos debería tenerse en cuenta en aquellos prematuros de EG<32 semanas y PN<1.500 g, si bien bajo una monitorización estrecha. Otros autores en Estados Unidos sin embargo, continúan siendo cautos con respecto al uso generalizado.<sup>168, 169</sup>

Los **prebióticos** son suplementos o alimentos que contienen ingredientes no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y/o la actividad de determinadas bacterias. Son oligosacáridos incluidos la fructosa, la galactosa, la lactulosa y la inulina o combinación de ellas. Se han realizado estudios con galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS) y su combinación<sup>170</sup> en los que se ha demostrado en heces el aislamiento de bifidobacterias tras su empleo. Sin embargo, dicho estudios no estaban diseñado para estudiar la incidencia de ECN y/o sepsis como objetivo principal, por lo que su indicación en el RNPT no está asentada.

Los **postbióticos** son productos bacterianos no viables o subproductos del metabolismo de los microorganismos probióticos parecen tener también actividad en el huésped. Un ejemplo es el butirato, un ácido graso de cadena corta producido en el colon por la fermentación por parte de las bacterias del colon de los carbohidratos no digeridos; representa la mayor fuente de energía para las bacterias y tiene efectos antiinflamatorios mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno, regula la apoptosis y favorece la reparación de la mucosa. Al no administrar el microorganismo (probiótico) se elimina el riesgo de sobreinfección. Tampoco existen, sin embargo, estudios cuyo objetivo principal sea evaluar la disminución de sepsis/ECN tras la administración de estos productos.

#### 2.8.4 Otras medidas preventivas

- Lactoferrina: proteína sérica de la familia de las transferrinas presente en las secreciones de los mamíferos como las lágrimas, semen, saliva...etc. y que se encuentra a elevadas concentraciones en al LM fresca; se inactiva tanto por la congelación como por la pasteurización. Tiene importantes efectos antimicrobianos a través de la lactoferrina , producto de la interacción de la lactoferrina con la pepsina. En modelos en ratas<sup>171</sup> se comprobó que su administración (en 1998 se comercializó la lactoferrina recombinante humana, rhLF, aunque no está aprobada por la Agencia Americana del Medicamento) una disminución de la incidencia y de la gravedad de la infección por E.Coli. En neonatos existen algunos estudios del uso de lactoferrina junto con probióticos<sup>172</sup> pero, aunque los resultados son alentadores, la mayoría de los autores coinciden en que hacen falta nuevos estudios multicéntricos que prueben su eficacia y seguridad.<sup>173</sup>
- Factor de crecimiento epidérmico: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), es una proteína que tiene un efecto citoprotector y que se encuentra en las secreciones de los mamíferos como la saliva, orina fetal y del neonato, bilis y leche humana. Existe una correlación positiva entre su concentración y la EG, aumentando en las dos primeras semanas de vida. Se ha observado que los RN que nacen con bajos niveles de EGF salivar (EGFs) desarrollan con más frecuencia ECN, y a su vez, aumenta tras el inicio de la enfermedad, lo que le confiere un valor pronóstico muy importante. <sup>174</sup> La administración de EGF unido a la heparina constituye una terapia prometedora.<sup>69</sup>
- Líquido amniótico: el feto está continuamente deglutiendo pequeñas cantidades de líquido amniótico (LA). Las características antiinflamatorias y sus componentes bioactivos se han estudiado en modelos animales. En un estudio realizado con cerdos<sup>175</sup> se comprobó la capacidad antiinflamatoria tras la administración de LA y posterior colonización e inicio de la

alimentación con fórmula artificial. De igual modo, en modelos de roedores<sup>176</sup> se comprueba que tras desarrollar una ECN, la reacción inflamatoria es menor al administrar en peritoneo LA. En neonatos se han hecho pocos estudios utilizando LA; Sullivan et al<sup>177</sup> comprobaron la adecuada tolerancia de hasta 20 mL/Kg/día de un preparado sintético similar administrado vía oral, aunque no estudiaron la relación con al ECN.

- Planificación cuidadosa de las transfusiones: en la primera década del siglo XXI se comenzó a comunicar una asociación entre la transfusión de concentrado de hematíes y el desarrollo de ECN en las 48 horas subsiguientes.<sup>178,179</sup> Parece ser que el no suspender la alimentación o reintroducirla lo más pronto posible tras una transfusión, disminuye el riesgo de ECN tras la misma.<sup>180</sup>
- Reducir el uso de antiácidos: el ácido del estómago constituye un mecanismo de defensa frente a la colonización bacteriana. El RNPT produce menos secreción ácida pero es capaz de incrementarla frente a las situaciones de estrés. El uso de antiácidos, tales como los antagonistas del receptor-H2, se ha relacionado con el aumento de infección y ECN.<sup>56</sup>

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La ECN es una enfermedad grave que presenta una elevada mortalidad en el RNPT así como importantes secuelas. A pesar de los grandes avances en el cuidado neonatal, la ECN continúa presentando una gran incidencia, especialmente en el RNMBPN.

La identificación de factores de riesgo de ECN podría permitir adoptar medidas asistenciales preventivas, fundamentalmente desde un punto de vista nutricional, que pudieran disminuir la incidencia de la enfermedad en los RNPT considerados de riesgo. A su vez, el reconocimiento precoz de la sintomatología que constituye el pródromos de la enfermedad, podría favorecer la instauración del tratamiento adecuado y minimizar el impacto de la enfermedad.

Con estos antecedentes, los objetivos planteados en este estudio han sido:

1. Determinar los datos epidemiológicos y clínicos que pueden estar relacionados con la ECN en la población de RNPT de una unidad neonatal de nivel IIIA durante un período de 3 años.
2. Analizar el impacto en la población de nuestra unidad de los factores de riesgo clásicamente relacionados con el desarrollo de ECN.
3. Analizar pormenorizadamente y mediante un diseño caso-control, los datos clínicos (signos y valores de exploraciones complementarias) que pueden ayudar a realizar un diagnóstico precoz de la ECN.
4. Analizar en el mismo diseño caso-control las circunstancias acontecidas en los días previos al inicio de la enfermedad, con especial atención a las pautas de alimentación, para identificar las medidas que puedan favorecer la prevención de la ECN.



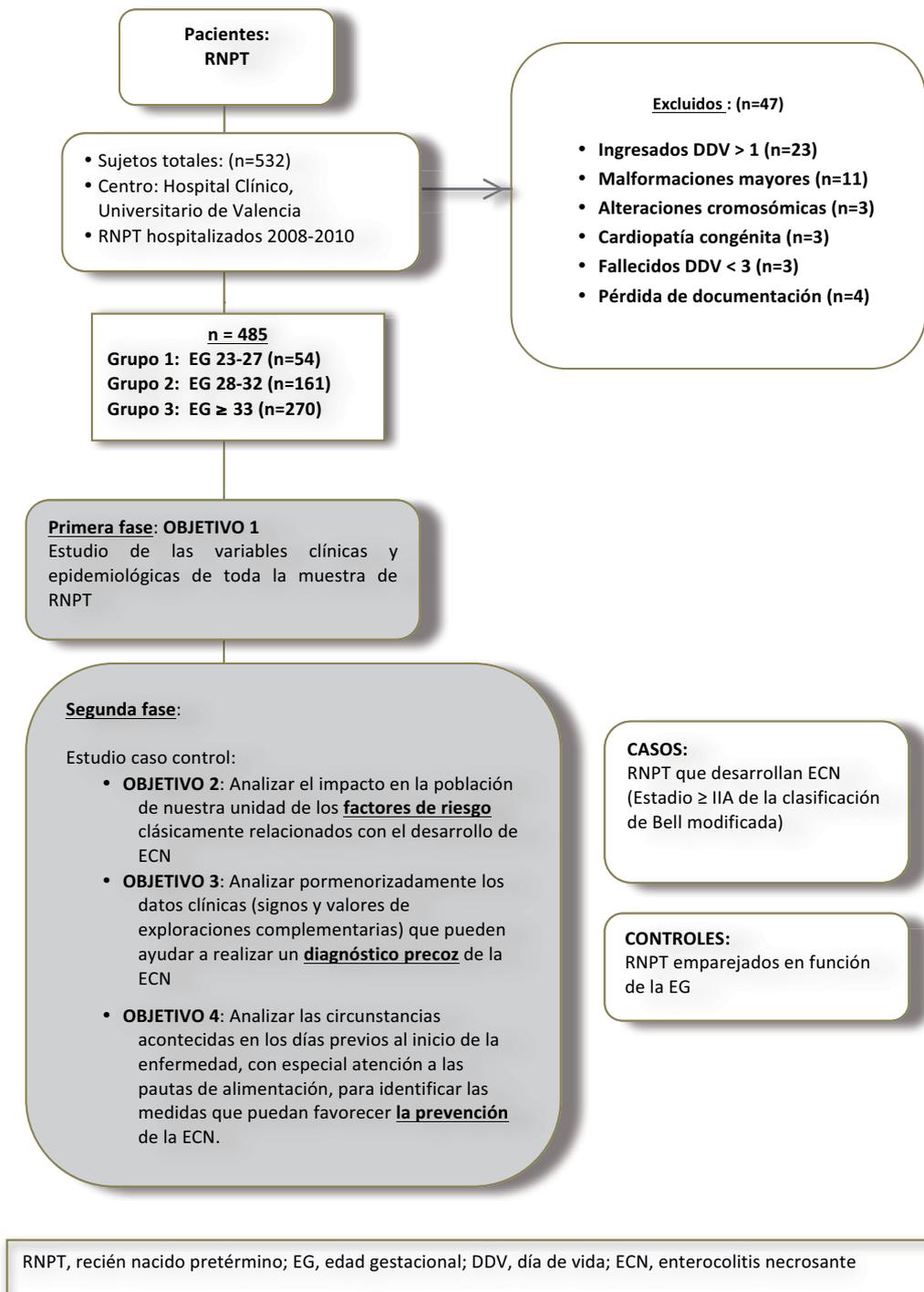
#### **4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio es de tipo observacional, y analítico e incluye a todos los RNPT ingresados en las primeras 24 horas de vida en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Se realizó de forma retrospectiva entre 2008-2009 y prospectiva entre 2009-2010 (figura 8).

En una **primera fase**, se recogieron los datos epidemiológicos y clínicos de todos los RNPT incluidos en el estudio.

En una **segunda fase** se realizó un estudio de aquellos RNPT de la fase primera que desarrollaron ECN (ECN estadio  $\geq$  IIA de Bell modificada) planificando un estudio **CASO-CONTROL**: Se definió como caso, aquél RNPT que desarrolló ECN y se estableció como control a un RNPT de EG similar cuya fecha de nacimiento estuviera lo más próxima posible al caso; cuando el caso provenía de un parto múltiple, se escogió como control a su hermano/a gemelo/a o trillizo/a. En ambos grupos se planificó la recogida de una serie de variables clínicas acontecidas durante los 4 días anteriores al diagnóstico (en el caso de los controles se recogieron a la misma edad cronológica que los casos) para determinar qué variables podían permitir un diagnóstico precoz. De los casos, se recogieron además una serie de variables que permitían definir la ECN según la clasificación de Bell modificada, y evaluar la evolución según la precocidad del diagnóstico.

Previo al comienzo del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Ético del Centro.



**Figura 8:** Diagrama resumen del diseño del estudio.

Este estudio se realizó en el HCUV que es uno de los hospitales terciarios de la Comunidad Valenciana. Pertenece al Departamento de salud nº 5 de la Agencia Valenciana de Salud de la Generalidad Valenciana. Se atienden entre 1700 y 2000 partos/año, siendo hospital de referencia del Hospital de Sagunto y Gandía; también se reciben niños de los hospitales de gestión privada (Alzira y Manises).

La unidad neonatal cuenta con 10 camas de intensivos y 12 de cuidados intermedios, constituyendo una unidad de nivel IIIA (unidad que puede dispensar todos los cuidados propios de un RNPT salvo la cirugía cardíaca y la oxigenación por membrana extracorpórea). Asimismo, esta unidad pertenece a la red SEN1500 que recoge datos de los niños menores de 1.500 g de peso al nacimiento con una gran representación de las unidades neonatales españolas. Esta red está integrada en la Sociedad Española de Neonatología.

#### **4.1 PACIENTES**

RNPT ingresados en la unidad neonatal del HCUV durante los años 2008-2010 tal y como se ha indicado diseñamos dos fases:

**Fase 1:** Incluyó todos los RNPT de EG < 37 semanas ingresados en las primeras 24 horas de vida en el HCUV nacidos durante el citado período. Se realizó de forma retrospectiva entre 2008-2009 y prospectiva entre 2009-2010 (figura 8).

Los criterios de exclusión fueron:

- Ingreso en nuestra unidad con más de 24 horas de vida
- Presentar malformación mayor
- Ser portador de una alteración cromosómica
- Presentar una cardiopatía congénita
- Fallecer en las primeras 72 horas de vida

**Fase 2:** Análisis caso-control de los RNPT afectados de ECN:

**CASOS:** incluimos todos los pacientes de la muestra que desarrollaron ECN (Estadio  $\geq$  IIA, clasificación de Bell modificada).

**CONTROLES:** por cada caso se incluyó un paciente de la muestra de la misma EG que el caso pero que no desarrolló ECN. La EG se estratificó en: 24-26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 y 37 semanas. En caso de existir hermano gemelo o trillizo que no presentara factor de exclusión, éste constituyó el control. Se escogió como control aquél RNPT que reunía las características referidas y que hubiera nacido lo más próximo en el tiempo al caso. No se tuvo en consideración el sexo porque previamente realizamos un estudio preliminar (datos no publicados) en el que no existía relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de la ECN y el sexo del RN.

## **4.2 MÉTODO**

Se elaboró una base de datos en Excel en la que se recogieron las variables epidemiológicas, semiológicas y resultados de pruebas complementarias de todos los RNPT incluidos en el estudio; posteriormente, en la fase II se amplió específicamente la recogida de variables clínicas.

Cada una de las variables señaladas en los siguientes epígrafes se definen en el anexo III.

### **4.2.1 Variables comunes a toda la muestra (Fase 1)**

- Somatometría: PN, longitud al nacimiento (LN) y perímetro cefálico al nacimiento (PCN).
- Características demográficas y perinatológicas: Sexo, exitus, hospital de nacimiento, inmigración, uso de antibióticos maternos y de corticoides prenatales, test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida, pH de cordón, equilibrio ácido-base, glucemia y hematocrito al ingreso así como existencia de presión arterial adecuada en ese momento.
- Medidas terapéuticas específicas: uso de corticoides postnatales y fármacos de efecto vascular, tratamiento médico del ductus, tipo y

duración de la asistencia ventilatoria máxima, uso de catéter umbilical, tratamiento con antibióticos empíricos y transfusiones de hemáties.

- Existencia de hemorragia cerebral
- Características nutricionales: porcentaje (%) de pérdida de peso máxima, día de realización de la primera deposición, uso de NP y duración, uso de cualquier tipo de alimentación, AT y nutritiva (AN) así como día de inicio y tipo de las mismas.

#### **4.2.2 Variables específicas del estudio caso/control (Fase 2)**

Se recogen pormenorizadamente una serie de variables clínicas de los **cuatro días anteriores al diagnóstico** de ECN; en los controles estos días se corresponden a aquellos en que la edad cronológica coincide con la de su respectivo caso.

- Características nutricionales: se recogieron los cambios en la alimentación realizados durante esos días como son el aumento de volumen, de concentración de la fórmula, la adición de fortificante de la leche materna y/o suplemento mineral o vitamínico a la alimentación. También se recogió la existencia de intolerancia digestiva, distensión abdominal, nº de deposiciones media diarias así como el cambio en el ritmo de las mismas y administración de enema.
- Características clínicas: se recogieron una serie de variables clínicas de carácter general como alteraciones en la temperatura, ritmo cardíaco, desaturación grave, alteración de la actividad, valores medios de presión arterial y variación de la misma durante esos días, diuresis media e igualmente variación de la misma durante dicho período. También se recogieron datos relativos a la glucemia.

#### **4.2.3 Variables específicas de los casos**

Se recogieron una serie de variables de cada uno de los casos de ECN con carácter descriptivo:

- Somatometría al nacimiento: PN, LN y PCN.
- Características clínicas: Existencia de acidosis y trombopenia al nacimiento, asistencia ventilatoria máxima requerida, uso de fármacos de acción vascular y duración de la nutrición parenteral; transfusiones y características radiográficas al diagnóstico.
- Clasificación de la ECN al diagnóstico: en base a las características clínicas y radiológicas basándose en la clasificación de Bell modificada.
- Tratamiento recibido: médico, quirúrgico con o sin aplicación de drenaje peritoneal, nº de intervenciones y tiempo transcurrido entre la aplicación del drenaje y la intervención quirúrgica.
- Evolución de la ECN: tipo de alta, EC y EPM al alta así como la somatometría en ese momento.

#### **4.3 MÉTODOLÓGÍA ESTADÍSTICA**

Inicialmente, en la **1ª fase**, se realizó un **análisis exploratorio de los datos** mediante los estadísticos básicos que incluían para las variables continuas y ordinales: media, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana e intervalos intercuartiles; así como frecuencias y porcentajes para las categóricas. La muestra se dividió en 3 subgrupos atendiendo a la EG al nacimiento realizándose comparaciones entre ellos mediante el test ANOVA con comparaciones múltiples o su alternativa no paramétrica, el test de Kruskal-Wallis para las variables continuas.

Posteriormente, en una **2ª fase**, se realizó un diseño retrospectivo caso-control en el que a cada caso se le emparejó un único control (a 1:1 matched study). El análisis estadístico de los datos obtenidos en ese diseño se realizó en dos tiempos. En una primer tiempo se analizaron individualmente las distintas variables obteniendo resúmenes numéricos y realizando comparaciones entre los casos y los controles. Para esas comparaciones se utilizó el test t-Student para datos emparejados o su alternativa no paramétrica, el test de Wilcoxon, para las variables continuas, y los test Ji-cuadrado

y de McNemar para las variables discretas. En un segundo tiempo se analizaron conjuntamente todas las variables que habían resultado significativas en la primera fase, para ello se utilizó regresión logística para datos emparejados, mediante maximización de la función de verosimilitud condicional y considerando las parejas caso-control como efectos aleatorios;<sup>181, 182</sup> la selección de variables se realizó mediante un procedimiento stepwise.

Se utilizó en todos los métodos estadísticos el punto de corte el nivel de significación  $\alpha = 0.05$ .

Todas las técnicas estadísticas se aplicaron utilizando la aplicación informática SPSS versión 21, excepto la regresión logística para datos emparejados, no disponible en esa aplicación, para la que se utilizó la aplicación estadística R.

El diseño y análisis estadístico se realizó bajo el asesoramiento del Profesor José Domingo Bermúdez del Departamento de Estadística de la Universidad de Valencia.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Se recogieron un total de 533 niños recién nacidos pretérmino con EG entre 23 y 36 semanas, nacidos durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2010.

Se excluyeron 47 RN por los siguientes motivos:

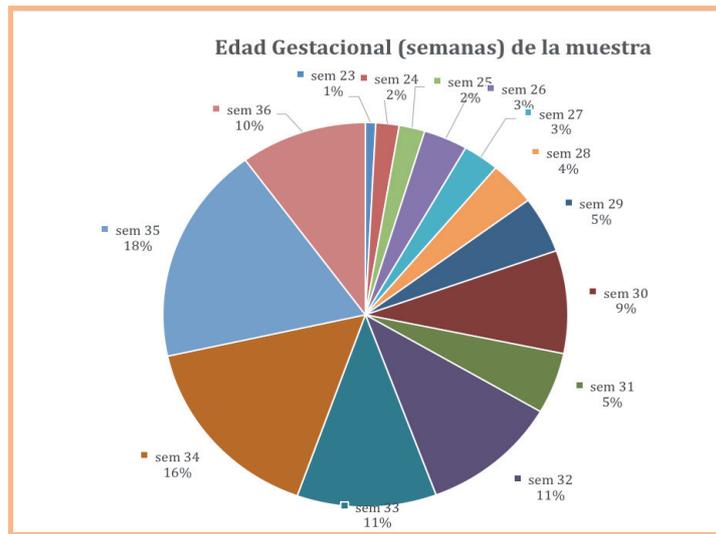
- En cuatro casos no se pudo obtener documentación en las historias clínicas.
- Tres casos fallecieron antes de las 48 horas de vida (todos ellos gestaciones de 24 semanas de duración).
- Tres neonatos fueron portadores de alteraciones cromosómicas (un síndrome de Edwards y otros dos casos correspondientes a fenotipos no específicos).
- Once casos de malformaciones mayores: una estenosis traqueal, dos atresias esofágicas con fístulas, un caso de gastrosquisis, un labio leporino y coloboma, una agenesia del cuerpo calloso, una malformación anal, un niño portador de riñones ectópicos “en torta” y tres más con malformaciones complejas.
- Tres casos eran portadores de cardiopatías congénitas (una enfermedad de Chagas y dos cardiopatías no filiadas).
- Veintitrés niños ingresaron con más de 48 horas de vida.

La muestra definitiva constituida por 485 niños, se dividió en tres grupos según la edad gestacional:

- Grupo 1 se incluyen los niños nacidos entre 23 y 27 semanas (11,1%),
- Grupo 2 a los nacidos entre 28 y 32 semanas (33,2%) y,

- Grupo 3 a los nacidos entre 33 y 36 semanas (55,7%).

La figura 9 representa la EG de los niños del total de la muestra.



**Figura 9:** Representación de la muestra total en función de la EG.

En la tabla 8 se representa la clasificación de la muestra atendiendo al PN y LN. En el grupo de EG más inmaduro (23-27 semanas) no existieron RN grandes para la edad gestacional (GEG), siendo la mayoría adecuados a la EG (AEG).

Variable	[23-27] semanas (n=54)		[28-32] semanas (n=161)		[33-36] semanas (n=270)	
	Frecuencia*	%	Frecuencia	%	Frecuencia*	%
GEG	0	0	9	5,6	13	4,9
AEG	45	88,2	136	84,5	237	88,4
PEG disarmónico	0	0	5	3,1	8	3,0
PEG armónico	6	11,8	11	6,8	10	3,7

**Tabla 8:** Clasificación de la muestra por grupos de EG y tipo de RN.

GEG, Grande para la edad gestacional ; AEG, Adecuado para la edad gestacional; PEG, Pequeño para la edad gestacional.\*En los grupos de EG [23-27] y [33-36] semanas existen 3 y 2 casos respectivamente, en los que no se han obtenido la LN ni el PCN, por lo que no se pueden clasificar.

La tabla 9 (a, b y c) describe la somatometría al nacimiento de la muestra global dividida según la EG.

En relación a los resultados que se van a describir en las tablas siguientes se han añadido 2 anexos: anexo I donde se detallan algunas notas referentes a estos resultados pormenorizados así como las características de los RN cuyos valores no se han podido recoger (valores perdidos) y por tanto se han excluido en los cálculos de frecuencia reflejándose en las gráficas “el porcentaje válido”. En el anexo II, se reflejan las comparaciones realizadas entre los tres grupos de EG tomados dos a dos.

		[23-27] semanas (n=54) 11,1%		
<b>Tabla 9.a</b>	<b>X ± DE</b>	<b>M<sub>ed</sub></b>	<b>P<sub>25/75</sub></b>	
PN (g)	786 ± 176	751	610/925	
LN (cm)	33,8 ± 2,6	34,0	31,5/36,0	
PC (cm)	23,5 ± 1,6	23,5	22,1/25,0	
		[28-32] semanas (n=161) 33,2%		
<b>Tabla 9.b</b>	<b>X ± DE</b>	<b>M<sub>ed</sub></b>	<b>P<sub>25/75</sub></b>	
PN (g)	1476 ± 376	1470	1200/1747	
LN (cm)	40,6 ± 3,3	41,0	38,0/43,0	
PCN (cm)	28,2 ± 2,0	28,0	27,0/29,5	
		[33-36] semanas (n=270) 55,7%		
<b>Tabla 9.c</b>	<b>X ± DE</b>	<b>M<sub>ed</sub></b>	<b>P<sub>25/75</sub></b>	
PN (g)	2230 ± 478	2200	1944/2503	
LN (cm)	45,2 ± 2,8	45,0	43,0/47,0	
PCN(cm)	31,5 ± 2,7	31,5	30,6/32,5	

**Tabla 9:** Somatometría de la muestra por grupos de EG.

PN, peso al nacimiento; LN, longitud al nacimiento; PCN, perímetro cefálico al nacimiento; X ± DE, media ± desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana. En los grupos de EG [23-27] y [33-36] semanas existieron 5 casos en los que no se pudo obtener la LN ni el PCN.

Las características demográficas y perinatológicas de la muestra estudiada se resumen en las tablas 10 y 11. En la primera se aprecia que la mayoría de niños nacieron en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV); sin embargo, el porcentaje de pacientes trasladados desde otros centros fue significativamente mayor entre los RN de [23-32] semanas (anexo II). La mortalidad fue mucho mayor en el grupo de edad de 23 a 27 semanas, siendo las diferencias significativas entre este grupo y el resto, no existiendo diferencias significativas a partir de la semana 28 (anexo II).

No hemos encontrado diferencias en cuanto al sexo ni la inmigración en la muestra, predominando en todos los grupos de edad el sexo masculino.

El uso materno de antibióticos previos al parto fue mayor cuanto más inmaduro era el niño, alcanzando el 69,4% de la muestra en el grupo de edad de 23 a 27 semanas, si bien carece de significación entre los RN > 27 semanas (anexo II). La prescripción materna de amoxicilina-clavulánico fue también más frecuente en el grupo de RN de [23-27] aunque la frecuencia global de su empleo fue baja (17,4%).

La profilaxis con corticoides (parcial o completa) fue mayoritaria en los RN más prematuros, alcanzando el 87% de la muestra; estos porcentajes disminuyen a medida que aumenta la EG, siendo las diferencias significativas entre los tres grupos de EG.

Como se resume en la tabla 11, el test de Apgar mayor que 5 se comprobó en prácticamente todos los niños salvo en un pequeño porcentaje de la muestra de los más inmaduros, fundamentalmente al primer minuto, siendo tras la reanimación inicial el porcentaje mucho menor al minuto 5, todo ello alcanzando significación estadística entre los tres grupos.

La hipoglucemia inicial (glucemia  $\leq$  40 mg/dL al ingreso en la unidad) fue algo menos frecuente en los RN más inmaduros (24,5% frente a 31,8 % y 31,7% en el resto de grupos) siendo significativa esta diferencia con respecto al grupo más maduro.

El resto de variables perinatológicas, aunque no alcanzaron significación estadística, se resumen en la tabla 11.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	Frecuencia (%)		P valor	
Sexo	Masculino	35 (64,8)	89 (55,3)	149 (55,4)	*1	0,417		
	Femenino	19 (35,2)	72 (44,7)	120 (44,6)				
Exitus		17 (31,5)	0	1 (0,4)	0,000			
Hospital de nacimiento	HCUV	42 (77,8)	141 (87,6)	258 (95,6)	0,000			
	Otro	12 (22,2)	20 (12,4)	12 (4,4)				
Inmigración		21 (38,9)	44 (27,3)	76 (28,1)	0,238			
Uso de antibióticos maternos	Cualquier antibiótico	34 (69,4)	*5	51 (34,0)	*11	89 (35,3)	*18	0,000
	Amoxicilina-clavulánico	8 (17,4)	*8	12 (8,0)	*11	9 (3,6)	*18	0,001
Corticoides prenatales	No	7 (13,0)	18 (11,3)	114 (43,0)	*1	35 (13,2)	*5	0,000
	Incompleto	19 (35,2)	24 (15,0)					
	Completo/>1 ciclo	28 (51,9)	118 (73,8)	116 (43,8)				

**Tabla 10:** Características demográficas y perinatológicas de la muestra por grupos de edad gestacional (I).

Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV); \*Número de casos de los que no se pudo recoger valores.

Variable	[23-27] semanas (n=54)		[28-32] semanas (n=161)		[33-36] semanas (n=270)		P valor	
	Frecuencia (%)							
Apgar	≤ 5 al minuto	20 (40)	*4	15 (9,5)	*3	10 (3,7)	*1	<b>0,000</b>
	≤ 5 a los 5 minutos	6 (12)	*4	0	*3	0	*1	
pH de cordón	≤ 7,10	0	*28	3 (2,5)	*43	5 (2,2)	*43	<b>0,560</b>
	[7,11-7,20]	0		7 (5,9)		17 (7,5)		
	>7,20	26 (100)	108 (91,5)	205 (90,3)				
Equilibrio ácido-base al ingreso	≤ 7,10	4 (7,4)	*2	15 (9,4)	*2	13 (7,1)	*87	<b>0,570</b>
	[7,11-7,20]	22 (40,7)		66 (41,5)		64 (35,0)		
	>7,20	28 (51,9)	78 (49,5)	106 (57,9)				
Glucemia al ingreso (mg/dL)	≤ 40	13 (24,5)	*1	50 (31,8)	*4	83 (31,7)	*8	<b>0,001</b>
	[41-120]	33 (62,3)		99 (63,1)		176 (67,2)		
	>120	7 (13,2)	8 (5,1)	3 (1,1)				
Hematocrito al ingreso <sup>1</sup>	Disminuido	43 (79,6)	*22	102 (63,4)	*22	160 (64,5)	<b>0,137</b>	
	Normal	10 (18,5)		52 (32,3)		82 (33,1)		
	Elevado	1 (1,9)		7 (4,3)		6 (2,4)		
Presión arterial media no adecuada a la EG <sup>2</sup>	12 (23,5)	*3	32 (20,4)	*4	38 (14,4)	*6	<b>0,172</b>	

**Tabla 11:** Características perinatológicas de la muestra por grupos de edad gestacional (II).

<sup>1</sup> Valores de referencia según EG ± 1 DE, tomado de: Klaus MH, Fanaroff AA.<sup>183</sup>

<sup>2</sup> Referencia: valor numérico de la presión arterial coincidente con las semanas de EG.<sup>184</sup> \* Número de casos de los que no se pudo recoger valores.

Las tablas 12 y 13 resumen los tratamientos recibidos por los distintos grupos de edad durante su ingreso. En la primera se observa que hubo diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto al uso de corticoides, salvo entre los RN de [28-36] semanas en los que la cobertura fue muy similar. La frecuencia con que se trata médicamente el ductus disminuyó significativamente de forma inversamente proporcional a la EG del RN, con un predominio claro del ibuprofeno frente a la indometacina. El uso de fármacos con acción vascular y de asistencia ventilatoria fue también significativamente más frecuente en los RN de menor EG en los cuales la media de días de asistencia ventilatoria triplicaba a la del resto de RN.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	P valor	
		Frecuencia (%)				
Corticoides postnatales	Hidrocortisona	20 (37,0)	4 (2,5)	2 (0,7)	<b>0,000</b>	
	Dexametasona	12 (22,2)	3 (1,9)	1 (0,4)		
Tratamiento o médico del ductus	Indometacina	3 (5,6)	8 (5,0)	0	<b>0,000</b>	
	Ibuprofeno	39 (72,2)	28 (17,4)	1 (0,4)		
Fármacos de acción vascular	Dopamina	25 (46,3)	28 (17,4)	11 (4,1)	<b>0,000</b>	
	Dopamina + adrenalina	12 (22,2)	0	1 (0,4)		
Asistencia Ventilatoria	Tipo	No	0	21 (13,0)	208 (77,0)	<b>0,000</b>
		CPAP	1 (1,9)	48(29,8)	33 (12,2)	
		VMC	32 (59,3)	86 (53,4)	29 (10,7)	
		VAFO	21 (38,9)	6 (3,7)	0	
	Duración (días)	<b>X ± DE</b>	29± 33	9 ± 12	4 ± 2	<b>0,000</b>
		<b>M<sub>ed</sub></b>	20	5	4	
		<b>P<sub>25/75</sub></b>	11/43	2/9	2/5	

**Tabla 12:** Medidas terapéuticas específicas por grupos de edad gestacional (I).

X ± DE, media ± desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana; CPAP, presión positiva continua en vía aérea; VMC, ventilación mecánica convencional; VAFO, ventilación alta frecuencia oscilatoria.

## Resultados

En la tabla 13 también se observa que hubo diferencias significativas entre los tres grupos con respecto el uso de catéter umbilical, tratamiento antibiótico y transfusión de hematíes, que fueron más frecuentes en los grupos de neonatos más inmaduros.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	P valor	
		Frecuencia (%)				
Catéter umbilical	CUV	47 (87,0)	98 (60,9)	29 (10,7)	0,000	
	CUV+C UA	7 (13,0)	6 (3,7)	1 (0,4)		
ATB empírico	Sí		54 (100)	146 (90,7)	115 (42,9)	0,000
	Duración (días)	X ± DE	7 ± 7	4 ± 2	4 ± 2	0,000
		M <sub>ed</sub>	7	3	3	
		P <sub>25/75</sub>	4/8	3/6	2/5	
Transfusión de hematíes	Sí		Frecuencia(%)			0,000
			53 (98,1)	63 (39,1)	12 (4,4)	
	Número	X ± DE	9 ± 5	5 ± 5	2 ± 2	0,000
		M <sub>ed</sub>	8	2	2	
		P <sub>25/75</sub>	6/12	2/6	1/3	

**Tabla 13:** Medidas terapéuticas específicas por grupos de edad gestacional (II).

CUV, catéter umbilical venoso; CAU, catéter umbilical arterial; X ± DE, media ± desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana

En la tabla 14 se detalla la presencia de hemorragia intracraneal en los RN estudiados y aunque existió en aproximadamente el 50% de ellos, las formas graves solo supusieron el 18%. En el grupo de 28 a 32 semanas, presentaron hemorragia intracraneal un 18% de la muestra, pero las de grado III y el infarto cerebral apenas supusieron el 2,5%.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	P valor
		Frecuencia (%)			
Hemorragia intracraneal	HIV I	11 (20,4)	20 (12,4)	9 (3,3)	<b>0,000</b>
	HIV II	5 (9,3)	4 (2,5)	2 (0,7)	
	HIV III	7 (13,0)	1 (0,6)	1 (0,4)	
	Infarto cerebral	3 (5,6)	3 (1,9)	1 (0,4)	

**Tabla 14:** Hemorragia intracraneal por grupos de edad gestacional.

HIV, Hemorragia intraventricular.

Los resultados de las variables nutricionales de la muestra global se resumen en las tablas 15-17. El porcentaje máximo de pérdida de peso en la muestra total fue de un 14% correspondiendo al grupo de los RN más inmaduros, encontrándose la mediana en todos los niños alrededor del 8%. En el grupo de los más maduros, existió un total de 11 niños en los que no constaba el dato como consecuencia de estancias muy cortas en las que se dieron de alta antes de alcanzar el peso mínimo.

El inicio del tránsito intestinal se retrasó hasta un máximo de 9 días en el grupo de los RN nacidos en las semanas [23-27] y sin embargo sólo 3 días máximo en los nacidos en las semanas [33-37]; en el grupo 1 hubo 2 niños que fallecieron sin haber llegado a deponer.

Todos los niños del grupo de edad de 23 a 27 semanas recibieron NP y en el grupo de prematuridad de 28 a 32 el 80%; en contraposición, sólo el 18% de los del grupo de 33 a 36 semanas estuvieron alimentados por vía intravenosa. La duración media también fue significativamente superior en el grupo de 23 a 27 semanas.

Todos los RNPT recibieron algún tipo de alimentación enteral durante su ingreso. El día promedio de inicio de cualquier alimentación fue de menos de dos días en cualquier grupo de edad y máximo de 5 días (tabla 16). El 100% del grupo de 23 a 27 semanas comenzaron con AT pasando cerca del 80% a una AN posteriormente. Sin embargo, en el grupo de 33 a 36 semanas, sólo el 40% recibieron AT comenzando

## Resultados

directamente el resto de niños con AN. Existen también diferencias significativas entre los tres grupos con respecto al día de vida de inicio de cualquier tipo de alimentación (trófica o nutritiva), siendo mayor progresivamente a medida que disminuye la EG. Como se aprecia en la tabla 18, aproximadamente el 30% de los prematuros entre 23 y 27 semanas y el 20% entre 28 y 32 semanas iniciaron la AT con una solución glucoelectrolítica (SOGE), otro 20% de este grupo tomaron LM o mixta y el resto tomaron fórmulas artificiales. El porcentaje de AN con LM en estos dos grupos de edad fue del 11,9 y 5,6% respectivamente.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	P valor
Pérdida de peso (%)	X ± DE	8,7 ± 5,3	8,4 ± 4,5	5,5 ± 3,6 *11	0,008
	M <sub>ed</sub>	8,4	8,0	5,0	
	P <sub>25/75</sub>	5,3/12,1	6/11	3/7,7	
Día de la primera deposición	X ± DE	5 ± 4 *3	3 ± 2 *1	2 ± 1 *6	0,000
	M <sub>ed</sub>	5	2	1	
	P <sub>25/75</sub>	1/8	1/3	1/2	
Nutrición parenteral		Frecuencia (%)			0,000
		54(100)	130 (80,7)	48 (17,8)	
Días de nutrición parenteral	X ± DE	29 ± 22	18 ± 21	10 ± 16	0,000
	M <sub>ed</sub>	23	12	6	
	P <sub>25/75</sub>	14/38	9/18	4/9	

**Tabla 15:** Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (I).

X ± DE, media más/menos una desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana.

\* Número de casos de los que no se pudo recoger valores.

Variable		[23-27] semanas (n=54)	[28-32] semanas (n=161)	[33-36] semanas (n=270)	p valor	
Cualquier tipo de alimentación	Sí	Frecuencia(%)			0,000	
		54 (100)	161 (100)	269 (100) *1		
	Día de vida	X ± DE	4 ± 2	2 ± 1		1 ± 1
		M <sub>ed</sub>	4	2		1
P <sub>25/75</sub>		2/5	2/3	1/2		
Alimentación trófica	Sí	Frecuencia(%)			0,000	
		54 (100)	124 (77)	40 (14,9) *1		
	Día de vida	X ± DE	4 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	0,000
		M <sub>ed</sub>	3	2	2	
		P <sub>25/75</sub>	2/5	2/3	2/3	
	Duración (días)	X ± DE	6 ± 5	3 ± 2	2 ± 1	0,000
		M <sub>ed</sub>	4	2	1	
		P <sub>25/75</sub>	2/7	1/4	1/2	
	Alimentación nutritiva	Sí	Frecuencia(%)			0,000
42 (77,8)			161 (100)	269 (99,6) *1		
Día de vida		X ± DE	9 ± 6	5 ± 3	2 ± 1	0,000
		M <sub>ed</sub>	7	4	1	
	P <sub>25/75</sub>	5/11	2/6	1/2		

**Tabla 16:** Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (II).

X ± DE, media más/menos una desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana).

\* Número de casos de los que no se pudo recoger valores.

Variable		[23-27] semanas	[28-32] semanas	[33-36] semanas	p valor
		Frecuencia(%)			
Tipo de alimentación trófica	SOGE	16 (29,6)	25 (20,2)	7 (17,5)	0,000
	L.M.	9 (16,7)	18 (14,5)	3 (7,5)	
	L. Mixta	5 (9,3)	4 (3,2)	0	
	F.A.	24 (44,4)	77 (62,1)	30 (75,0)	
Tipo de alimentación nutritiva	L.M.	5 (11,9)	9 (5,6)	1 (0,4)	0,000
	L. Mixta	18 (42,9)	78 (48,4)	123 (45,7)	
	F.A.	19 (45,2)	74 (46,0)	145 (53,9)	

**Tabla 17:** Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (III).

SOGE, solución oral glucoelectrolítica; L.M., lactancia materna; L.Mixta, lactancia mixta; F.A., fórmula artificial. Los cálculos están realizados con el total de niños que llegaron a tomar alimentación trófica y nutritiva respectivamente, lo cual queda reflejado en la tabla 9 (54, 124 y 40 niños de los distintos grupos de EG en caso de alimentación trófica y 42, 161 y 268 niños en caso de alimentación nutritiva).

## **5.2 ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

### **5.2.1 Comparación de las características generales de los casos y controles**

Como se ha referido en el diseño del estudio, en un segundo tiempo se planificó un estudio de casos y controles. Para cada uno de los 38 casos de ECN grado II de la muestra se obtuvo retrospectivamente un control de la misma EG. Se intentó en la medida de lo posible que los casos y controles fueran del mismo sexo y los controles se buscaron lo más coetáneos posible con el objeto de que las circunstancias ambientales fueran similares. Cuando el caso era un gemelo se intentó que el hermano fuera el control, prevaleciendo esta circunstancia al sexo.

En la tabla 18 se resumen las características generales de cada pareja caso/control. Existieron 9 pares de gemelos, siendo 3 de ellos de sexos distintos. En un total de 13 parejas, incluidos los gemelos comentados, no pudo coincidir el sexo. Todas las parejas de casos/controles fueron de la misma EG al nacimiento excepto 2, en las que los casos nacieron con 23 semanas y los controles son de 25 semanas (ambos pertenecientes al mismo grupo de muestra clasificada por EG al nacimiento); ello es debido al escaso número de RN de EG tan extrema. Como se ha comentado, la coetaneidad ha constituido un criterio de elección. Diecisiete de los 38 casos-controles nacieron con más de un mes de diferencia, siendo ésta superior a un año en 2 parejas. En 14, incluidos los gemelos, existía menos de 2 semanas de decalaje cronológico. En 2 parejas el control había fallecido a una EC inferior al inicio de la enfermedad en el caso; en una pareja, existía la gemelaridad que determinó su elección (pareja número 23) y en la otra, no existían más controles disponibles (pareja número 25).

Resultados

CASO/ CONTROL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EG	28/28	33/33	30/30	31/31	31/31	31/31	29/29	30/30	34/34	32/32
Sexo	F/F	M/M	M/F	M/F	F/F	M/M	F/F	M/F	M/M	M/F
Decalaje (días)	0	-12	0	+179	-62	-200	+88	+8	+7	0
gemelaridad	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí
CASO/ CONTROL	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
EG	32/32	26/26	29/29	24/24	26/26	26/26	30/30	24/24	24/24	26/26
Sexo	M/M	F/M	F/F	F/M	F/F	M/M	M/M	F/M	M/F	M/M
Decalaje (días)	+102	+236	+72	-51	-461	+18	+23	+424	+318	-253
gemelaridad	No									
CASO/ CONTROL	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
EG	31/31	23/25	23/23	30/30	23/25	27/27	31/31	29/29	36/36	30/30
Sexo	F/M	M/F	M/F	M/M	M/M	M/M	M/M	M/F	M/M	M/M
Decalaje (días)	+21	+58	0	+21	+5	+49	-16	-105	-133	0
gemelaridad	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí
CASO/ CONTROL	31	32	33	34	35	36	37	38		
EG	36/36	31/31	31/31	29/29	30/30	27/27	32/32	28/28		
Sexo	F/F	M/M	M/M	F/F	M/M	F/F	M/M	M/F		
Decalaje (días)	-12	+117	+168	0	0	0	0	-15		
gemelaridad	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No		

**Tabla 18:** Descripción de las parejas casos/control.

F, sexo femenino; M, sexo masculino; el decalaje se refiere a la diferencia en días de edad cronológica (positiva, cuando el caso nació antes que el control y viceversa).

Las tablas 19 y 20 muestran la clasificación de los casos y controles así como la somatometría al nacimiento. Aunque no existen diferencias significativas entre los casos y los controles, en el primer grupo se encontraron más RN pequeños para la EG (PEG), siendo la mayoría de éstos armónicos. Aún así, la mayoría de los RN son AEG. La figura 10 refleja la distribución por EG de los casos/controles; en ella se observa como la mayoría se acumulan en el grupo de RN más inmaduros.

Existe un control del que no consta LN ni PC al nacimiento, por lo que tampoco se ha podido clasificar; se trata de un RN de 25 semanas y 720 g. de peso al nacimiento que falleció a los pocos días de vida sin poder realizarse valoración somatométrica completa.

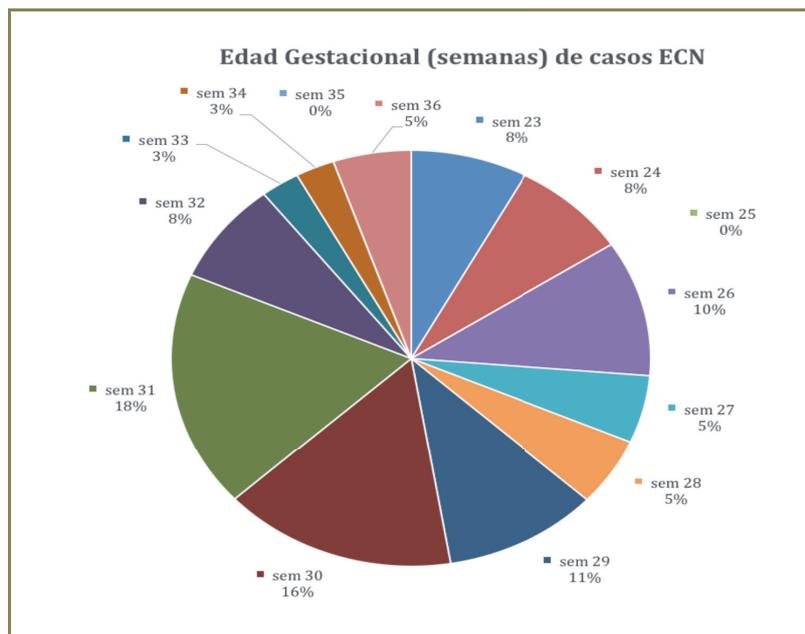


Figura 10: Representación de los casos y controles en función de la EG.

Variable	Casos (n=38)		Controles (n=37*)	
	Frecuencia / %			
AEG	30	78,9	34	91,9
PEG disarmónico	3	7,9	1	2,7
PEG armónico	5	13,2	2	5,4

**Tabla 19:** Clasificación de RN de los casos y controles.

AEG, adecuado para la edad gestacional ; PEG, pequeño para la edad gestacional . En el grupo control existe 1 RN en el que no se han obtenido la LN ni el PCN, por lo que no se puede clasificar.

Variable	Casos (n=38)			Controles (n=37*)		
	X ± DE	M <sub>ed</sub>	P <sub>25/75</sub>	X ± DE	M <sub>ed</sub>	P <sub>25/75</sub>
PN (g)	1227 ± 556	1177	767/1643	1270 ± 471	1240	880/1575
LN (cm)	38,0 ± 5,1	38,8	34,9/41,3	38,9 ± 4,6	40,0	35,3/42,3
PC (cm)	26,6 ± 3,6	27,0	23,5/29,1	27,1 ± 3,3	27,1	24,5/29,5

**Tabla 20:** Somatometría de los casos y controles.

PN, peso al nacimiento; LN, longitud al nacimiento; PCN, perímetro cefálico al nacimiento. X, media; DE, desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana); \* Existe un control en el que no consta la medición de la LN y el PCN.

En la tabla 21 se describen las características perinatológicas y demográficas de los casos/controles. Aunque en los casos existió un predominio de los RN hijos de inmigrantes, éste hecho no fue significativo. Igualmente predominó, como ocurre en la muestra total, aunque sin significación estadística el sexo masculino entre los casos. Por el contrario, en el grupo de los controles, existió un predominio de los nacimientos por cesárea y de aquellos que ocurrieron fuera del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV).

La mortalidad fue significativamente superior en el grupo de los casos, como se expone en la tabla 21a que representa la tabla de contingencia para dicha variable, siendo el test de McNemar claramente inferior a 0,05.

En la tabla 22 se desglosa la mortalidad asociada a la ECN y a la ECN quirúrgica, de la muestra total por grupos de EG. En la muestra global existe una incidencia de ECN quirúrgica elevada a expensas fundamentalmente del grupo de EG comprendido entre las 28 y 32 semanas. La mortalidad relacionada con la ECN quirúrgica es muy elevada en los grupos más inmaduros.

No existió prácticamente diferencia en cuanto al uso de antibióticos maternos (aproximadamente en el 50% de los casos), y el uso de amoxicilina-clavulánico que en ambos grupos fue poco frecuente (17%). De igual forma, el uso de corticoides prenatales fue prácticamente idéntico en ambos grupos, siendo muy generalizado cuando contemplamos conjuntamente la pauta incompleta con la completa. Así mismo, cabe destacar que en todas las historias clínicas se recogió este dato.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)		
		Frecuencia (%)			
Sexo	Masculino	24 (63,2)	21 (55,3)		
	Femenino	14 (36,8)	17 (44,7)		
Exitus		8 (21,1)	2 (5,3)		
Cesárea		20 (52,6)	26 (68,4)		
Hospital de nacimiento	HCUV	33 (86)	30 (78,9)		
	Otro	5 (13,2)	8 (21,1)		
Inmigración		17 (44,7)	11 (28,9)		
Uso de antibióticos maternos	Cualquier antibiótico	19 (52,8)	*2	19 (51,4)	*1
	Amoxicilina-clavulánico	6 (17,1)	*3	6 (17,1)	*3
Corticoides prenatales	No	4 (10,5)	6 (15,8)		
	Incompleto	10 (26,3)	8 (21,1)		
	Completo/>1 ciclo	24 (63,2)	25 (63,2)		

**Tabla 21:** Características demográficas y perinatológicas de los casos y los controles (I).

HCUV, Hospital Clínico Universitario de Valencia; \*Número de casos de los que no se han podido recoger valores.

Variable		Exitus de los CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Exitus de los CASOS	NO	30	0	30
	SÍ	6	2	8
Total		36	2	38

**Tabla 21a:** Exitus de los casos y controles  
Prueba de McNemar 0,031

Variable		ECN	Exitus casos ECN	ECN quirúrgica	Exitus ECN quirúrgica
EG (sem)	[23-27] n=54	12 (22,2)	8 (66,7)	4 (33,3)	3 (75)
	[28-32] n=161	22 (13,7)	0	10 (45,5)	0
	[33-36] n=270	4 (1,5)	0	2 (50)	0
	Total N=485	38 (7,8)	8 (21)	16 (42,1)	3 (18,8)

**Tabla 22:** Mortalidad asociada a la ECN médica y quirúrgica por grupos de EG.

ECN, enterocolitis necrosante; EG, edad gestacional.

La EC al diagnóstico de la ECN fue de alrededor de 15 días en los niños menores de 32 semanas de EG, incluso en el grupo de los más inmaduros, como se refleja en la tabla 23.

Variable		[23-27] sem n= 12	[28-32] sem n=22	[33-36] sem n=4
EC	X ± DE	16,2 ± 8,7	17 ± 9	4,5 ± 3
	M <sub>ed</sub>	15,5	14,0	5
	P <sub>25</sub> /p <sub>75</sub>	9,3/20,3	10/26,3	1,5/7

**Tabla 23:** EC de los casos (días) al diagnóstico de ECN por grupos de EG.

EC, edad cronológica; X ± DE, media ± desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana

No encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables perinatólogicas estudiadas (tabla 24) . El test de Apgar al minuto y a los cinco minutos fue en ambos grupos de forma mayoritaria superior a 5. Tampoco encontramos diferencias en el pH de cordón, que alrededor del 90% de los casos fue superior a 7,20. Al ingreso, en prácticamente todos los RN se recogió el EAB, la glucemia, el

## Resultados

hematocrito y la PA. Salvo el hematocrito, que en la mayoría de los RN estuvo disminuido para la EG, el resto de variables fueron normales. Los episodios de hipoglucemias fueron más frecuentes que las hiperglucemias al nacimiento, aunque como se ha comentado el valor normal de la glucemia al nacimiento fue lo más predominante.

Variable		Casos		Controles	
		Frecuencia (%)			
Apgar	≤ 5 al minuto	7 (19,4)	*2	7 (18,4)	
	≤ 5 a los 5 minutos	1 (2,8)	*2	2 (5,3)	
pH de cordón	≤ 7,10	0	*15	1 (3,7)	
	[7,11-7,20]	1 (4,3)		2 (7,4)	
	>7,20	22 (95,7)		24 (88,9)	
Equilibrio ácido-base al ingreso	≤ 7,10	3 (8,3)	*2	3 (7,9)	
	[7,11-7,20]	18 (50,0)		20 (52,6)	
	>7,20	15 (41,7)		15 (39,5)	
Glucemia al ingreso (mg/dL)	≤ 40	10 (26,3)	9 (25,0)		*2
	[41-120]	26 (68,4)	23 (63,9)		
	>120	2 (5,3)	4 (11,1)		
Hematocrito al ingreso <sup>1</sup>	Disminuido	27 (71,1)	25 (67,6)		*1
	Normal	9 (23,7)	11 (29,7)		
	Elevado	2 (5,3)	1 (2,7)		
Presión arterial media no adecuada a la EG <sup>2</sup>		9 (23,7)	9 (25,0)		*2

**Tabla 24:** Características demográficas y perinatológicas de los casos y los controles (II).

EG, edad gestacional. <sup>1</sup> tomado de: Klaus MH, Fanaroff AA.<sup>183</sup>

<sup>2</sup> Referencia: valor numérico de la presión arterial coincidente con las semanas de EG.<sup>184</sup>

\* Número de casos de los que no se han podido recoger valores.

En relación a las medidas terapéuticas empleadas, el uso de corticoides postnatales fue en ambos grupos del 20% aproximadamente, aunque en los casos predominó el uso de la hidrocortisona frente a la dexametasona. El tratamiento médico de la PDA fue más frecuente en los casos, siendo el uso de ibuprofeno similar pero existiendo más número de casos tratados con indometacina. El tratamiento con dopamina fue similar en ambos grupos, siendo el uso de adrenalina prácticamente nulo. El uso de ventilación mecánica no invasiva fue ligeramente superior en los controles, siendo la VAFO también más empleada. Sin embargo, la VMC fue similar en ambos grupos. Todas estas variables, aunque sin significación estadística, se reflejan en la tabla 25.

No encontramos diferencias en cuanto al uso de catéteres umbilicales en ambos grupos. El uso de antibióticos de forma empírica fue idéntico siendo la duración media en ambos próxima a 5 días (tabla 26).

El uso de transfusiones de hematíes durante toda la estancia hospitalaria resultó significativamente superior en el grupo de los casos (tabla 26a).

No existieron diferencias significativas en la incidencia de lesión cerebral entre los casos y controles. De forma global, alrededor del 30% en ambos casos, sin embargo, los casos más graves predominaron en el grupo de los controles (tabla 27).

Variable		Casos	Controles	
		Frecuencia (%)		
Corticoides postnatales	Hidrocortisona	7 (18,4)	4 (10,5)	
	Dexametasona	2 (5,3)	4 (10,5)	
Tratamiento médico del ductus	Indometacina	5 (13,2)	1 (2,6)	
	Ibuprofeno	13 (34,2)	12 (31,6)	
Drogas de acción vascular	Dopamina	11 (28,9)	10 (26,3)	
	Dopamina + adrenalina	2 (5,3)	2 (5,3)	
Asistencia Ventilatoria	Tipo	No	5 (13,2)	5 (13,2)
		CPAP	5 (13,2)	8 (21,1)
		VMC	23 (60,5)	17 (44,7)
		VAFO	5 (13,2)	8 (21,1)
	Duración (días)	$\bar{X} \pm DE$	19,6 $\pm$ 18,4	17,5 $\pm$ 20,0
		$M_{ed}$	15,0	10,0
		$P_{25/75}$	5,0/26,8	2,0/32,0

**Tabla 25:** Medidas terapéuticas específicas de los casos y controles (I).

X, media; DE, desviación estándar;  $M_{ed}$ , mediana); CPAP, presión positiva continua en vía aérea; VMC, ventilación mecánica convencional ; VAFO, ventilación alta frecuencia oscilatoria.

Variable		Casos	Controles
		Frecuencia (%)	
Catéter umbilical	CUV	21 (55,3)	25 (65,8)
	CUV +CUA	6 (15,8)	2 (5,3)
ATB empírico	Sí		34 (89,5)
	Duración (días)	X ± DE	5,9 ± 3,2
		M <sub>ed</sub>	6,0
		P <sub>25/50/75</sub>	3,0/6,0/7,0
Transfusión de hematíes	Sí		32 (84,2)
	Número	X ± DE	9,0 ± 6,5
		M <sub>ed</sub>	8,0
		P <sub>25/50/75</sub>	4,0/8,0/11,8

**Tabla 26:** Medidas terapéuticas específicas de los casos y controles (II).

CUV, catéter umbilical venoso; CUA, catéter umbilical arterial; X, media; DE, desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana.

Variable	Nº total de transfusiones de hematíes		Total
	CONTROLES		
	NO	SÍ	
Nº total de transfusiones de hematíes CASOS	6	0	6
	14	18	32
Total	20	18	38

**Tabla 26a:** Número total de transfusiones de hematíes.

Prueba de Yates 0,037; Prueba de McNemar 0,000

Variable		Casos	Controles
		Frecuencia (%)	
Hemorragia intracraneal	HIV I	5 (13,2)	7 (18,4)
	HIV II	2 (5,3)	1 (2,6)
	HIV III	3 (7,9)	2 (5,3)
	Infarto cerebral	2 (5,3)	0

**Tabla 27:** Hemorragia intracraneal de los casos y controles.  
HIV, hemorragia intraventricular.

En relación al comportamiento digestivo y nutricional los principales resultados muestran que en ambos grupos, el tanto por ciento de pérdida de peso se halló alrededor del 9%, alcanzando el PN el decimoprimer día de vida. El tránsito intestinal se inició en una media de 3 días.

De forma específica el soporte nutricional que recibieron los niños fue el siguiente: todos los casos recibieron NP durante su ingreso, sin embargo, al inicio el uso de la misma fue ligeramente más frecuente en los controles pero sin alcanzar significación estadística. No hemos encontrado diferencias en cuanto a las horas de vida de inicio de la administración parenteral, siendo alrededor de 24 horas de vida. En cuanto a la duración de la misma sí hubo diferencias significativas siendo superior en los casos. Todo ello se refleja en la tabla 28.

Todos los lactantes recibieron durante su estancia hospitalaria algún tipo de alimentación enteral, incluso aquellos que fallecieron. En ambos grupos se comenzó la nutrición enteral en las primeras 48 horas de vida. El uso de AT aunque ligeramente superior en los controles, fue muy similar en ambos grupos siendo de alrededor del 55%; sin embargo, la duración de la AT resultó superior en los controles, retrasando de forma estadísticamente significativa la introducción de la AN en los controles, con una media de 145 horas frente a 90 horas en los casos. Existen 9 casos que no tomaron AT, recibiendo directamente AN. Su EG estuvo comprendida entre 30 y 36 semanas y su

PN entre 1.335 y 2.580 g. En los controles fueron 7 niños los que no tomaron AT, pasando directamente a la AN. Su EG estuvo comprendida igualmente entre 30 y 36 semanas pero su PN, entre 1.567 y 2.195 g, era discretamente superior. En ambos grupos encontramos RN que no llegaron a tomar nunca AN ya que fallecieron antes de poder recibirla. Fueron 5 casos y 2 controles de EG comprendidas entre la 23 y la 26 semanas y PN entre los 495 y los 720 g. Estos datos se reflejan en la tabla 29.

Variable		Casos (n=38)		Controles (n=38)		
Pérdida de peso (%)	X ± DE	9,0 ± 4,3		9,1 ± 5,8		
	M <sub>ed</sub>	9,0		8,0		
	P <sub>25/75</sub>	6,0/11,3		6/12,3		
Día en alcanzar el peso al nacimiento	X ± DE	11,0 ± 4,5	*6	11,1 ± 4,9	*5	
	M <sub>ed</sub>	11,00		11,0		
	P <sub>25/75</sub>	7,3/14,0		7,5/13,5		
Día de la primera deposición	X ± DE	3,1 ± 3,5		3,3 ± 3,2		
	M <sub>ed</sub>	2,0		2,0		
	P <sub>25/75</sub>	1,0/3,25		1,0/4,0		
NP			Frecuencia (%)			
	De inicio		28 (73,7)	33 (86,8)		
	Toda la estancia		38 (100)	33 (86,8)		
	Inicio (horas de vida)	X ± DE	20,0 ± 7,2		24,8 ± 14,0	
		M <sub>ed</sub>	20,5		23,0	
		P <sub>25/75</sub>	15,5/25,0		20,0/28,5	
	Duración (días)*	X ± DE	35,7 ± 36,5		16,3 ± 13,1	
		M <sub>ed</sub>	18,0		12,0	
		P <sub>25/75</sub>	9,0/51,0		8,0/25,3	

**Tabla 28:** Características nutricionales de casos y controles (I).

X, media; DE, desviación estándar; M<sub>ed</sub>, mediana; NP, nutrición parenteral\* Casos que no se contabilizan, ver nota. \* p 0,001

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
Sí		Frecuencia (%)	
		38 (100)	38 (100)
NPO (horas)	X ± DE	47,4 ± 34,0	51,9 ± 34,4
	M <sub>ed</sub>	42,0	46,0
	P <sub>25/75</sub>	21,8/66,5	23,8/80,0
Sí		Frecuencia (%)	
		29 (76,3)	31 (81,6)
AT (Inicio (horas de vida)	X ± DE	55,3 ± 34,7	59,1 ± 33,5
	M <sub>ed</sub>	48,0	47,0
	P <sub>25/75</sub>	26,5/80,0	29,0/92,0
Duración (horas)	X ± DE	69,1 ± 56,2	118,3 ± 108,2
	M <sub>ed</sub>	52,5	73,0
	P <sub>25/75</sub>	30,8/79,5	24,0/204,0
Sí		Frecuencia (%)	
		33 (86,8)	36 (94,7)
Inicio AN* (horas)	X ± DE	89,5 ± 70,7	145,3 ± 129,3
	M <sub>ed</sub>	73,0	103,0
	P <sub>25/75</sub>	31,0/131,0	55,5/192,0

**Tabla 29:** Características nutricionales de casos y controles (II).

NPO, *nil per os*; AT, alimentación trófica; AN, alimentación nutritiva; X, media; desviación estándar, DE; M<sub>ed</sub>, mediana); \* p 0,023

En la tabla 30 se desglosa el período de NPO y uso de AT y AN según los grupos de EG; se observa una duración mayor de la AT de forma significativa en los controles para todos los grupos de EG, con un retraso en estos niños del inicio de la AN.

Variable		Casos (n=38)			Controles (n=38)		
		X ± DE	M <sub>ed</sub>	P <sub>25/75</sub>	X ± DE	M <sub>ed</sub>	P <sub>25/75</sub>
[23-27] sem	NPO (horas)	74 ± 31	69	50 / 101	70 ± 33	67	46 / 94
	Duración AT (horas)*	89 ± 72	58	34 / 144	183 ± 113	161	95 / 288
	Inicio AN (horas)	144 ± 74	129	92 / 212	249 ± 121	211	139 / 360
[28-32] sem	NPO (horas)	39 ± 28	30	21 / 48	48 ± 33	35	23 / 73
	Duración AT (horas)*	61 ± 48	48	27 / 72	84 ± 91	48	24 / 96
	Inicio AN (horas)	86 ± 62	69	37 / 120	121 ± 113	93	61 / 123
[33-36] sem	NPO (horas)	12 ± 8	10	6 / 21	20 ± 19	20	3 / 38
	Duración AT (horas)						
	Inicio AN (horas)	12 ± 8	10	6 / 21	20 ± 19	20	3 / 38

**Tabla 30:** Características nutricionales de casos y controles (II) según EG.

NPO, *nil per os*; AT, alimentación trófica; AN, alimentación nutritiva; X ± DE, media ± una desviación estándar, M<sub>ed</sub>, mediana; \*p=0,039

Con respecto al tipo de alimentación, en la AT predominó en ambos grupos SOGE y la fórmula artificial (tanto con fórmulas hidrolizadas como con aquellas adaptadas a prematuros); el uso de LM fue menos frecuente en esta etapa precoz de la alimentación. Sin embargo, la AN, que tiene lugar más tarde, se realizó en los controles de forma mayoritaria aunque sin significación estadística con LM, ya fuera exclusivamente o conjuntamente con fórmulas artificiales. En los casos predominó en ambas etapas (trófica y nutritiva) la lactancia artificial (tabla 31 y 32).

Variable		Casos	Controles
		Frecuencia (%)	
Tipo de alimentación trófica	SOGE	10 (26,3)	7 (18,4)
	LM Exclusiva	7 (18,4)	3 (7,9)
	L. Mixta	1 (2,6)	3 (7,9)
	FA	11 (28,9)	18 (47,4)
Tipo de alimentación nutritiva	LM Exclusiva	5 (13,2)	2 (5,3)
	L. Mixta	8 (21,1)	19 (50,0)
	FA	20 (52,6)	15 (39,5)

**Tabla 31:** Características nutricionales de casos y controles (III).

SOGE, solución glucoelectrolítica oral; LM lactancia materna; FA, fórmula artificial. Los cálculos están realizados con el total de niños que llegaron a tomar alimentación trófica y nutritiva respectivamente, lo cual queda reflejado en la tabla 20 (29 casos y 31 controles tomaron nutrición trófica y 33 casos y 36 tomaron alimentación nutritiva).

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
LM exclusiva o mixta	Sí	16 (42,1)	21(55,3)
	No	22 (57,9)	17 (44,7)

**Tabla 32:** Uso de Lactancia Materna.

LM, lactancia Materna.

### 5.2.2 Estudio de los casos/controles en los cuatro días anteriores al diagnóstico

Tal y como se diseñó el estudio, analizamos también de forma pormenorizada las pautas de alimentación de los casos/controles durante los 4 días anteriores al diagnóstico de ECN (tabla 33). En los casos, se estudiaron los días cuya EC coincidía con la del caso. Se valoró el aumento de volumen, el aumento de concentración así como la introducción de fortificante de la leche materna, de vitaminas y/o suplementos minerales en los días previos al desarrollo de la enfermedad. Como se puede observar en la tabla 33a, no existieron grandes diferencias entre los dos grupos salvo en el ritmo de incremento de volumen de la alimentación en los días previos al diagnóstico; los resultados muestran un incremento más lento en los controles que en los casos, alcanzando significación estadística entre el 4º y el 2º día antes del inicio de la ECN.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
Aumento volumen días [-4,-2]*	≤20 mL/Kg/d	21 (55,3)	30 (78,9)
	>20 mL/Kg/d	17 (44,7)	8 (21,1)
Aumento volumen día [-1]	≤20 mL/Kg/d	29 (76,3)	33 (86,8)
	>20 mL/Kg/d	9 (23,7)	5 (13,2)
Aumento de concentración días [-4,-2]		11 (28,9)	9 (23,7)
Aumento de concentración día [-1]		2 (5,3)	6 (15,8)
Introducción/aumento de fortificante LM días [-4,-2]		2 (5,3)	2 (5,3)
Introducción/aumento de fortificante LM día [-1]		1 (2,6)	1 (2,6)
Introducción de suplemento mineral/vitamina días [-4,-2]		8 (21,1)	3 (7,9)
Introducción de suplemento/mineral día [-1]		5 (13,2)	3 (7,9)

**Tabla 33:** Características nutricionales de los casos y controles (IV).

\*Prueba de McNemar 0,022

Variable		Aumento de volumen días [-4,-2] CONTROLES		Total
		≤20 mL/Kg/d	>20 mL/Kg/d	
Aumento de volumen días [-4,-2] CASOS	≤20 mL/Kg/d	19	2	21
	>20 mL/Kg/d	11	6	17
Total		30	8	38

**Tabla 33a:** Características nutricionales de los casos y controles (IV).

Prueba de McNemar 0,022

En relación a los signos clínicos digestivos de los días previos al diagnóstico los resultados se resumen en la tablas 34 y 35. Se consideró intolerancia digestiva la presencia de vómitos, restos gástricos patológicos o cualquier circunstancia que motivara un cambio en la pauta alimentaria establecida. De esta forma, lo que los resultados revelan es que la intolerancia digestiva fue significativamente más frecuente en los casos el día previo al diagnóstico, fundamentalmente por la presencia de vómitos en los 4 días previos al diagnóstico alcanzando la significación estadística el día previo (tablas 34 a y b).

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
Intolerancia digestiva días [-4,-2]		12 (31,6)	13 (34,2)
Intolerancia digestiva día -1		23 (60,5)	10 (26,3)
Vómitos	Días [-4,-2]	6 (15,8)	3 (7,9)
	Día -1	12 (31,6)	2 (5,3)
Residuos gástricos	Días [-4,-2]	6 (15,8)	10 (26,3)
	Día -1	10 (26,3)	9 (23,7)
Modificación De la dieta	Días [-4,-2]	5 (13,2)	5 (13,2)
	Día -1	8 (21,1)	4 (10,5)

**Tabla 34:** Características nutricionales de los casos y controles (V).

Variable		Intolerancia digestiva día -1 CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Intolerancia digestiva día -1 CASOS	NO	12	3	15
	SÍ	16	7	23
Total		28	10	38

**Tabla 34a:** Características nutricionales de los casos y controles (V).

Prueba de McNemar 0,004

Variable		Vómitos día -1 CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Vómitos día -1 CASOS	NO	25	1	26
	SÍ	11	1	12
Total		36	2	38

**Tabla 34b:** Características nutricionales de los casos y controles (V).

Prueba de McNemar 0,006

## Resultados

Como se muestra en las tablas 35 a y b, la distensión abdominal estuvo presente de forma estadísticamente significativa desde los cuatro días anteriores al diagnóstico, constituyendo según nuestros resultados el signo digestivo más precoz.

Cabe destacar que el número de deposiciones del día previo al diagnóstico fue casi significativamente superior en los casos que en los controles evidenciándose a la vista de los resultados que existió un cambio estadísticamente significativo en el ritmo de las deposiciones los días anteriores a desencadenarse la enfermedad. Aunque sin significación estadística, también observamos que el uso de enemas fue más frecuente en los casos que en los controles en los cuatro días anteriores al diagnóstico.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
Distensión abdominal	Días [-4,-2]	12 (31,6)	3 (7,9)
	Día -1	21 (55,3)	5 (13,2)
Número medio de deposiciones diarias días [-4,-2]	<b>X ± DE</b>	1,5 ± 1,3	1,7 ± 1,8
	<b>M<sub>ed</sub></b>	1,1	1,0
	<b>P<sub>25/75</sub></b>	0,3/2,3	0,5/2,4
Número medio de deposiciones diarias días -1 *	<b>X ± DE</b>	2,6 ± 2,5	1,7 ± 1,8
	<b>M<sub>ed</sub></b>	2,00	1,00
	<b>P<sub>25/75</sub></b>	1,00/3,25	0,00/3,00
Diferencia n° medio de deposiciones día -[-4,-2] y -1 **	<b>X ± DE</b>	1,1 ± 2,3	0,0 ± 1,3
	<b>M<sub>ed</sub></b>	0,9	0,150
	<b>P<sub>25/75</sub></b>	2,7/0,3	0,85/1,0
Administración de enema rectal	Días [-4,-2]	6 (15,8)	2 (5,3)
	Día -1	1 (2,6)	1 (2,6)

**Tabla 35:** Características nutricionales de los casos y controles (VI).

\* P 0,062; \*\* P0,018

Variable		Distensión abdominal días [-4,-2] CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Distensión abdominal días [-4,-2] CASOS	NO	24	2	26
	SÍ	11	1	12
Total		35	3	38

**Tabla 35a:** Características nutricionales de los casos y controles (VI).

Prueba de McNemar 0,022

Variable		Distensión abdominal días -1 CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Distensión abdominal Día -1 CASOS	NO	15	2	17
	SÍ	18	3	21
Total		33	5	38

**Tabla 35b:** Características nutricionales de los casos y controles (VI).

Prueba de McNemar 0,000

*Resultados*

En las tablas 36-39 se resumen las manifestaciones clínicas no digestivas de los días previos al diagnóstico de ECN. Las alteraciones en el control de la temperatura fueron más frecuentes en los casos, aunque sólo alcanza significación estadística la distermia entre el 4º y 2º día anteriores al diagnóstico como se detalla en la tabla 36a.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
Distermia	Días [-4,-2]	31 (81,6)	19 (50)
	Día -1	20 (52,6)	12 (31,6)
Hipotermia	Días [-4,-2]	13 (34,2)	13 (34,2)
	Día -1	6 (15,8)	8 (21,1)
Hipertermia	Días [-4,-2]	14 (36,8)	7 (18,4)
	Día -1	6 (15,8)	3 (7,9)

**Tabla 36 :** Características clínicas de los casos y controles (I).

Variable		Distermia días [-4,-2] CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Distermia Días [-4,-2] CASOS	NO	4	3	7
	SÍ	15	16	31
Total		19	19	38

**Tabla 36a:** Características clínicas de los casos y controles (I).

Prueba de McNemar 0,008

La alteración en algunas constantes se resumen en la tabla 37 sin existir diferencias significativas entre ambos grupos.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)
		Frecuencia (%)	
Taquicardia	Días [-4,-2]	25 (65,8)	21 (55,3)
	Día -1	21 (55,3)	24 (63,2)
Bradicardia grave	Días [-4,-2]	6 (15,8)	6 (15,8)
	Día -1	7 (18,4)	9 (23,7)
Desaturación grave	Días [-4,-2]	5 (13,2)	12 (31,6)
	Día -1	6 (15,8)	11 (28,9)

**Tabla 37:** Características clínicas de los casos y controles (III).

En la tabla 38 quedan reflejadas otra serie de variables clínicas. Aunque en los casos existió un cambio en la TA y en el ritmo de la diuresis en los últimos días previos al diagnóstico, esta variación no alcanzó significación estadística. La actividad del grupo de los casos se alteró de manera estadísticamente significativa como queda reflejado en la tabla 38a.

Variable			Casos (n=38)	Controles (n=38)
			Frecuencia (%)	
Actividad disminuida	Días [-4,-2]		8 (21,1)	8 (21,1)
	Día -1		27 (71,1)	8 (21,1)
PAM (mmHg)	Días [-4,-2]	X ± DE	44,3 ± 4,0	44,8 ± 5,5
		M <sub>ed</sub>	44,5	44,6
		P <sub>25/75</sub>	42,0/47,0	41,0/48,0
	Día -1	X ± DE	46,1 ± 5,7	44,2 ± 6,6
		M <sub>ed</sub>	46,0	44,0
		P <sub>25/75</sub>	43,0/49,3	43,0/49,3
Diferencia PAM días [-4,-2]/día -1		X ± DE	-1,8 ± 4,7	0,6
		M <sub>ed</sub>	-1,0	1,0
		P <sub>25/75</sub>	-5,0/1,0	-1,9/3,7
Diuresis media (mL/Kg/h)	Días [-4,-2]	X ± DE	4,7 ± 1,2	4,5 ± 0,9
		M <sub>ed</sub>	4,7	4,5
		P <sub>25/75</sub>	3,9/5,1	3,9/5,1
	Día -1	X ± DE	4,3 ± 1,4	4,3 ± 1,4
		M <sub>ed</sub>	4,3	4,3
		P <sub>25/75</sub>	3,4/5,1	3,7/5,0
Diferencia diuresis días [-4,-2]/día -1		X ± DE	0,52 ± 1,5	0,1 ± 1,1
		M <sub>ed</sub>	0,3	0,1
		P <sub>25/75</sub>	-0,4/1,7	-0,5/0,9

**Tabla 38** : Características clínicas de los casos y controles (IV).

Variable		Actividad día -1 CONTROLES		Total
		Normal	Disminuida	
Actividad día -1 CASOS	Normal	8	3	11
	Disminuida	22	5	27
Total		30	8	38

**Tabla 38a** : Características clínicas de los casos y controles (IV).

Prueba de McNemar 0,000

Las alteraciones de la glucemia quedan reflejadas en la tabla 39. No hallamos diferencias en cuanto a la frecuencia de hipoglucemias entre ambos grupos. La tendencia a la hiperglucemia fue mayor en el grupo de los casos durante los 4 días anteriores al diagnóstico de ECN, existiendo el día previo una mayor incidencia de hiperglucemia estadísticamente significativa como queda reflejado en la tabla 39a. La glucemia media del día previo fue también lógicamente discretamente superior en este grupo de RN.

Variable		Casos (n=38)	Controles (n=38)	
		Frecuencia (%)		
Hipo-glucemia	Días [-4,-2]	1 (2,8)	2 (6,1)	
	Día -1	3 (8,3)	0	
Hiper-glucemia	Días [-4,-2]	10 (27,8)	9 (27,3)	
	Día -1	20 (55,6)	8 (24,2)	
Glucemia media	Días [-4,-2]	X ± DE	89± 28	89± 24
		M <sub>ed</sub>	79	81
		P <sub>25/75</sub>	74/96	75/97
	Día -1	X ± DE	115 ± 61	95± 30
		M <sub>ed</sub>	103	103
		P <sub>25/75</sub>	84/129	84/129

**Tabla 39:** Características clínicas de los casos y los controles (II).

En el grupo de los casos existen 2 valores perdidos y en los controles 5.

Variable		Hiperglucemia día -1 CONTROLES		Total
		NO	SÍ	
Hiperglucemia día -1 CASOS	NO	10	3	13
	SÍ	13	5	18
Total		23	8	31

**Tabla 39a:** Características clínicas de los casos y controles (II).

Existen en total (casos y controles) 7 valores perdidos; Prueba de McNemar 0,021

### 5.2.3 Resumen de las variables estudiadas y análisis de regresión logística

En la tabla 40 se resumen todas aquellas variables estudiadas cuya comparación entre los casos y los controles alcanzó significación estadística, con un nivel de significación  $\alpha \geq 0,05$ . Con estas 11 variables se realizó una regresión logística para datos emparejados utilizando la aplicación R. Al realizar una regresión logística con selección de variables utilizando como punto de corte, para la entrada y para la salida de covariables en el modelo, el nivel de significación  $\alpha = 0.05$ , sólo permanecieron en el modelo las covariables 'intolerancia' e 'hipoactividad'. La estimación de los parámetros del modelo aparece en la Tabla 41.

Variable	P Valor
Horas de inicio de alimentación nutritiva	0,023
Aumento de volumen alimentación enteral días [-4,-2]	0,022
Intolerancia digestiva día anterior al diagnóstico	0,004
Existencia de vómitos el día anterior al diagnóstico	0,006
Existencia de distensión abdominal días [-4,-2]	0,022
Existencia de distensión abdominal el día anterior al diagnóstico	0,000
Número de deposiciones el día previo al diagnóstico	0,062
Cambio en el ritmo de deposiciones los días previos al diagnóstico	0,018
Antecedente de distermia durante los días [-4,-2]	0,008
Antecedente de hiperglucemia durante los días [-4,-2]	0,021
Hipoactividad el día anterior al diagnóstico	0,000

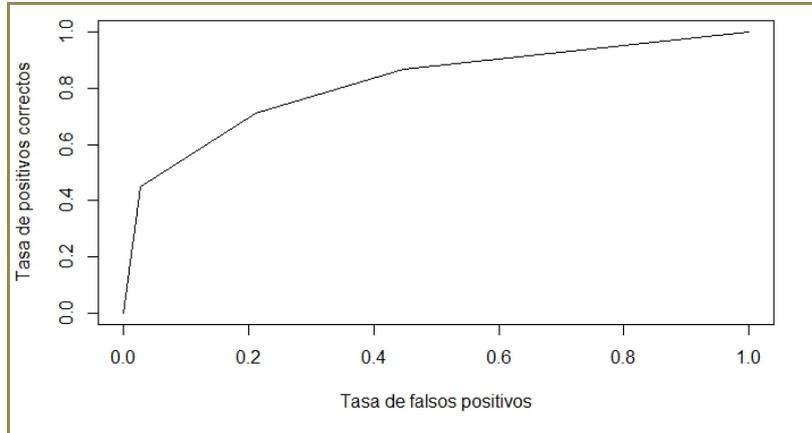
**Tabla 40:** Covariables utilizadas en la regresión logística para datos emparejados.

covariables	coef	Exp (coef)	Se (coef)	z	p valor
<b>Existencia de intolerancia digestiva el día anterior al diagnóstico</b>	2,82	16,7	1,13	2,5	<b>0,013</b>
<b>Hipoactividad el día anterior al diagnóstico</b>	2,93	18,7	1,05	2,8	<b>0,005</b>

**Tabla 41:** Estimación de los coeficientes de la Regresión Logística.

El cociente de odds de ECN cuando hubo “hipoactividad día previo” frente a cuando no lo hubo es 18.7, con un intervalo de confianza al 95% de (2,4 – 144,9); esto es, el riesgo de ECN es unas 18 veces mayor si existe “hipoactividad”. Con respecto a la “intolerancia digestiva día previo”, el cociente de odds de ECN cuando hay “intolerancia” frente a cuando no la hay es 16.7, con un intervalo de confianza al 95% de (1,8 – 152,6); esto es, el riesgo de ECN es unas 16 veces mayor si existe ‘intolerancia digestiva’. Ambos intervalos de confianza son muy amplios, indicando que todavía existe bastante incertidumbre sobre la razón de riesgos que están estimando, pero sus extremos inferiores siguen proporcionando una razón de riesgos considerablemente alta.

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) asociada a la regresión logística, si su estimación se utiliza como un método de diagnóstico automático de ECN, aparece en la figura 11. En el eje horizontal se representa la tasa de falsos positivos, que es igual a uno menos la especificidad, y en el eje vertical la tasa de positivos correctos, que es la sensibilidad del test diagnóstico. El área bajo la curva es 0,816.



**Figura 11:** Curva ROC obtenida con las covariables “intolerancia” e “hipoactividad”.

La Tabla 42 es una tabla de contingencia mostrando el número de casos y controles en cada una de las combinaciones posibles de las covariables ‘intolerancia’ y ‘actividad’. En concreto casi la mitad de los casos, 17 de ellos, presentaban intolerancia y tenían una actividad alterada; por el contrario sólo uno de los controles mostraba esos síntomas. Con actividad alterado y/o intolerancia se han observado a 33 casos, el 87% de los casos, pero sólo a 17 controles (45% de controles).

La puntuación que se muestra en la tabla es la proporcionada por la regresión logística como riesgo de padecer EC.

Intolerancia digestiva el día anterior al diagnóstico	No	Sí	No	Sí
Hipoactividad el día anterior al diagnóstico	No	No	Sí	Sí
Puntuación	-2,57	0,25	0,35	3,17
Nº de casos	5	6	10	17
Nº de controles	21	9	7	1

**Tabla 42.** Tabla de contingencia y puntuación obtenida en la Regresión Logística.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO Y SUS LIMITACIONES

El diseño de este estudio se ha realizado con el objetivo de evitar el mayor número de sesgos y que los resultados puedan ser comparables con otras series. En este sentido, hemos distribuido la muestra por grupos de EG y no por PN porque, como la mayoría de autores refieren, la prematuridad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ECN.<sup>6,12,50,108</sup> En el estudio realizado por Beeby et al<sup>96</sup> con un diseño similar al nuestro donde se compara un grupo de 82 niños con ECN con otro de igual número y EG similar, se observa que el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de la enfermedad es la prematuridad, y que únicamente en los RN menos inmaduros (EG >30 semanas) el bajo peso al nacimiento y el RCIU constituyen también factores de riesgo para la ECN. Otros autores,<sup>46,47</sup> sin embargo, no encuentran diferencias en cuanto al RCIU, probablemente porque el porcentaje de PEG es muy elevado en ambas muestras, alcanzando el 40% y 30% respectivamente. Nuestra muestra está constituida por cerca del 90% de AEG, siendo el porcentaje de PEG más elevado (11,8%) en el grupo de EG 23-27 semanas y, con respecto a los casos, aunque en la proporción de PEG es superior a la de los controles (21% vs 8%), la mayoría son niños armónicos, lo cual no se relaciona tan directamente con las alteraciones del flujo placentario de los PEG disarmónicos. Otros estudios más recientes<sup>150,185</sup> coinciden en la distribución de los grupos por EG.

En segundo lugar, incluimos los casos de ECN que se correspondían con el estadio  $\geq$ IIA de la clasificación del Bell modificada. Ello se debe a que los estadios inferiores incluyen una sintomatología común a la mayoría de los procesos patológicos del prematuro, de ahí que la mayoría de los estudios multicéntricos también incluyen los pacientes a partir del estadio II. En nuestra serie no incluimos los casos de PIE ya que desde su descripción en 1988,<sup>17</sup> esta entidad se ha eliminado progresivamente del cómputo global de la ECN. Blakely et al<sup>21</sup> demostraron la facilidad del diagnóstico

diferencial de la PIE con la ECN clásica, comprobando un adecuado diagnóstico clínico en el 95% de sus casos que confirmaban posteriormente con el estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas. El uso de corticoides postnatales y la indometacina en los RNPT muy inmaduros, se ha relacionado ampliamente con la PIE.<sup>22, 23</sup> En nuestra muestra, aunque aproximadamente el 80% de los RN de EG 23-27 semanas recibieron tratamiento médico por la PDA, únicamente al 6% se le administró indometacina, siendo el fármaco de elección en nuestra unidad el ibuprofeno sin existir diferencias significativas entre los casos y los controles. De igual forma, hasta un 60% de este subgrupo de RNPT recibieron tratamiento con corticoides postnatales, siendo la hidrocortisona el fármaco más utilizado, pero tampoco existieron diferencias en el uso de estos fármacos entre los casos y controles. Estos resultados refuerzan la decisión de no incluir las PIE en nuestro estudio.

Desde la descripción de la ECN en estadios<sup>10,12</sup> se propuso esta afección como un síndrome más que una enfermedad, que incluía varias entidades que tenían en común una inflamación local de la mucosa intestinal y una respuesta inflamatoria generalizada. Posteriormente, con los cambios en la población de RNPT las características de la enfermedad cambiaron, como se vio reflejado en los estudios epidemiológicos multicéntricos realizados<sup>15,16</sup> y, actualmente, algunos autores son partidarios de una revisión de la definición de la enfermedad<sup>6,16</sup> desde un punto de vista reduccionista, diferenciando cinco tipos de ECN que afectarían a RNPT distintos y asociados a diferentes factores de riesgo. En nuestro trabajo hemos incluido todos los tipos de ECN, puesto que además del estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, nos interesaba conocer la existencia de indicios clínicos precoces que nos permitieran un diagnóstico temprano en la práctica clínica diaria; por ello, ante la limitación del tamaño de la muestra y dado que los distintos tipos de ECN presentan una clínica inicial similar, incluimos todos los casos de la clásica definición de Bell modificada de estadio  $\geq$ IIA, excepto la ECN del RNAT. No obstante, coincidimos con los anteriores autores, en la dificultad de enmarcar a los actuales pacientes de ECN estrictamente en un estadio de la definición utilizada. Creemos que sigue siendo una asignatura pendiente consensuar, en el contexto actual, una definición común que

pueda ser utilizada objetivamente por todos y permita la realización de bases de datos comunes con las que hacer estudios multicéntricos lo suficientemente extensos para extraer conclusiones válidas.

Somos conscientes de que nuestro estudio presenta una serie de limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, aunque en nuestro trabajo incluye también un período de recogida de datos de forma prospectiva de 2 años. La incidencia de la ECN, en general, es muy baja y la población de riesgo también, por lo que es muy difícil plantear estudios de un único centro de manera prospectiva. No obstante, consideramos que la muestra estudiada tiene un tamaño considerable si se tiene en cuenta que procede de un solo centro. Además, plantear un estudio como el nuestro, realizado en una única unidad neonatal presenta también algunos beneficios: durante los años que duró el estudio no hubo cambios en el personal médico de la unidad, realizándose pautas de asistencia muy similares por los distintos facultativos, lo que elimina probables sesgos inherentes a los estudios multicéntricos, puesto que como reflejan los datos de EuroNeoNet<sup>7</sup> de 2013 la variación en la tasa de incidencia oscila entre 0 y el 50%. Además, consideramos que una muestra de 485 niños es una muestra muy amplia que permite aproximarse al conocimiento epidemiológico de la población y de las prácticas asistenciales de la unidad de forma bastante precisa.

Consideramos importante destacar la existencia de una baja tasa de datos perdidos, a pesar recoger la información de las historias clínicas de forma retrospectiva y del abundante número de variables recabadas; en este sentido es relevante contar con adecuadas hojas de recopilación de datos por parte de enfermería. El hecho de que toda la información extraída de las historias clínicas fuera realizada por una misma persona, creemos que minimiza también un posible sesgo de interpretación de los datos.

Como se estableció en el diseño, para disminuir el posible impacto del tiempo en el análisis de los datos, se realizó un emparejamiento de los casos y controles además de por EG teniendo en cuenta también la fecha de nacimiento, intentando que los casos y controles fueran lo más coetáneos posibles. Al agrupar fundamentalmente

por grupos de misma EG en semanas, intentamos eliminar el sesgo de la prematuridad, causa fundamental de la enfermedad.

## **6.2 SOBRE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

La incidencia global de ECN en nuestro centro del RNPT (7,8%) durante los años que comprende el estudio (2008-2010) es similar a la referida en la literatura.<sup>5,7</sup> Sin embargo, si desglosamos los datos por grupos de PN y/o EG, la frecuencia de la enfermedad es superior a la referida por otros autores. Nosotros encontramos una incidencia del 30% en los niños con PN inferior a 750 g. y del 15% en los de 751-1.500 g. y del 22% y 14% en los menores de 28 y 32 semanas de EG respectivamente. Fitzgibbons et al<sup>5</sup> a partir de la VON del 2009 refieren una incidencia de un 12% en RN de PN entre 501-750 g y de un 3,3% cuando el PN es de 1.251 a 1.500 g. y la EuroNeoNet del 2013 ofrece resultados algo superiores; refiere un 5,5% en los RNMBP siendo la incidencia aproximada en los menores del 750 g. y en los de 751-1.500 g. del 12,6% y 5,4% respectivamente. Cuando los datos se refieren por EG, obtienen una incidencia media aproximada del 9,8% en los menores de 28 semanas y muy inferior, alrededor del 3,2%, en los mayores de 28 semanas.

Al desglosar la incidencia de nuestros datos por años, observamos que durante el período 2008-2009 la incidencia es muy similar en todos los grupos de EG y PN, mientras que durante el 2010 hubo una disminución muy importante de la ECN en nuestra unidad. Durante el 2010, la incidencia de la ECN en RN de PN entre 501-750 g. fue del 0% y tan sólo del 4,5% en el grupo de PN entre 751-1.500 g., con una incidencia global en el RNPT del 1,6%. El número de RN es similar durante los tres años del estudio, salvo por un discreto descenso de los RN de menos de 750 g. durante el 2010. En la actualidad, mantenemos una incidencia muy baja de ECN, alrededor del 4,5%.

Para subsanar la posible distorsión de los resultados como consecuencia de lo anteriormente expuesto, el análisis de los datos, como ya se ha comentado, se realizó con un estudio de casos y controles emparejando a los casos con controles no sólo de la misma EG y a ser posible sexo, sino también por la fecha de nacimiento.

En consonancia con los resultados de Fitzgibbons et al<sup>5</sup> la mortalidad es más elevada en función de la prematuridad, y es más aún en la ECN quirúrgica. Este autor desglosa la mortalidad según rango de PN, siendo el riesgo relativo de mortalidad ligada a la ECN más bajo en pesos inferiores ( $P < 0.001$ ), ya que la mortalidad basal en este grupo es mucho más alta (Tabla 2).

La distribución por sexos de la muestra es bastante homogénea. Aunque existe un mayor número de RNPT de sexo masculino, no existen diferencias significativas con respecto al sexo en los diferentes grupos de EG; de igual forma, en los casos existe un predominio del sexo masculino que no tiene significación estadística. Como refieren algunos autores<sup>50</sup> la raza y el sexo parecen no tener relación con el desarrollo de la ECN, si bien en este estudio se relaciona la raza negra y el sexo masculino con una mayor gravedad de la enfermedad. En un estudio preliminar de regresión logística que realizamos con la misma muestra (datos no publicados), no hallamos relación entre el sexo y el desarrollo de ECN, por lo que, dadas las dificultades para realizar el emparejamiento de los casos y controles por el tamaño de la muestra y la elevada incidencia de la enfermedad en los niños más inmaduros, aunque se intentó que las parejas fueran del mismo sexo, éste no constituyó un factor limitante para el emparejamiento.

### 6.3 SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD

Aunque inicialmente, como consecuencia de las primeras observaciones clínicas<sup>28</sup> y modelos animales<sup>29,30</sup> se confirió gran importancia a los **eventos hipóxico-isquémicos perinatales como causa de la ECN**, los estudios que intentaron relacionar el test de Apgar bajo no confirmaron esta asociación. Con el objeto de evaluar la existencia de situaciones de estrés hipoxémico en los RNPT de nuestra muestra, evaluamos el Apgar al 1 minuto y a los 5 minutos así como la existencia de acidosis metabólica al ingreso. En la muestra general, la frecuencia de Apgar al minuto  $\leq 5$  es lógicamente más alta en el grupo de RNPT de 23-27 semanas, no obstante el Apgar al minuto 5, no es especialmente bajo en este grupo de edad, probablemente por la actitud activa del neonatólogo. Sin embargo, no existen diferencias significativas en el

equilibrio ácido-base (pH de cordón y EB) entre los distintos grupos de EG. En la línea de lo comentado anteriormente, no encontramos diferencias significativas entre los casos y controles en cuanto a estas variables. No obstante, parece ser que el “diving-reflex”, que tiene lugar ante situaciones de hipoxia aguda, sigue jugando un papel fundamental en el desarrollo de la ECN del RNAT y/o cardiópata,<sup>25,186</sup> ambos tipos de pacientes no incluidos en nuestro estudio.

**La cateterización de la arteria umbilical** no es una práctica habitual en nuestra unidad. El uso de monitorización no invasiva, como el gran avance que supone la oxigenación regional cerebral, junto con la información que extraemos de la ecografía funcional y dados los importantes efectos iatrogénicos que pueden derivarse de esta práctica (trombosis, HTA, isquemia local...etc.) han hecho que, como reflejan nuestros resultados, utilicemos muy poco la cateterización arterial. En nuestra serie, únicamente al 13% de los RNPT de 23-27 semanas fueron portadores de un catéter arterial umbilical y menos del 4% en el caso de los RNPT de 28-32. La cateterización venosa umbilical sin embargo, es de elección en prácticamente todos los RNPT, especialmente en los más inmaduros. Como cabría esperar por la baja frecuencia de la práctica y por lo que se describe en la literatura,<sup>45</sup> no encontramos una mayor frecuencia en los casos que en los controles de la cateterización de la arteria umbilical.

La infección es el principal desencadenante del parto pretérmino, por ello no es de extrañar que a más del 50% de las madres RNPT muy inmaduros de la población estudiada y sin existir diferencias significativas entre los distintos grupos de edad, se les haya administrado **tratamiento antibiótico previo al parto**. La asociación de la ECN con la administración a la gestante de amoxicilina clavulánico se observó en el estudio ORACLE,<sup>43</sup> donde se estudió el efecto sobre el RNPT tras la administración a la madre de distintos protocolos de antibióticos ante una rotura prematura de membranas (RPM). Se analizaron un total de 4.826 gestantes y como consecuencia de este estudio, en prácticamente todos los protocolos de RPM, se retiró la amoxicilina-clavulánico, aunque existen estudios posteriores (con una muestra mucho más pequeña y sin significación estadística,<sup>45</sup> que no respaldan esta asociación. En nuestra unidad se dejó

de utilizar la amoxicilina-clavulánico en el año 2009, por lo que su uso todavía se ve reflejado en los resultados, pero no se evidencia un incremento de ECN entre los RN expuestos prenatalmente.

El uso de antibióticos en el RNPT también se ha relacionado con el desarrollo de ECN, probablemente en relación con la selección de la flora intestinal que ello ocasiona. Los trabajos de Cotten y Kuppala et al<sup>71,72</sup> relacionan el uso de **antibióticos de forma profiláctica** (sin infección demostrada) **y prolongada** (duración superior a 4 días) con un aumento de la sepsis tardía, la ECN y muerte; ambos autores refieren resultados similares, con una frecuencia de uso de antibióticos profilácticos similar (75%) y una duración también parecida. El trabajo de Kuppala incluye a todos los RNMBP en los que el 35% de los niños reciben antibióticos profilácticos durante más de 4 días y, Cotten sin embargo, al incluir en el estudio únicamente a los RN de PN < 1.000 g., refiere que hasta un 53% de los niños recibieron antibióticos profilácticos de manera prolongada. En nuestra muestra, alrededor del 90% de los RN menores de 32 semanas recibieron antibióticos profilácticos, alcanzando el 100% los RN menores de 27 semanas. Sin embargo, la mediana de la duración del tratamiento empírico prolongado, sólo fue mayor de cuatro días en este grupo de RNPT más inmaduros; ello puede explicar el que no existan diferencias en cuanto al uso de antibióticos profilácticos prolongados entre los casos y los controles, con una cobertura del 85% y una mediana de 6 y 5 días en los casos y controles respectivamente. El trabajo de Martín et al,<sup>185</sup> de diseño muy similar al nuestro, aunque incluye únicamente a los recién nacidos muy bajo peso al nacimiento (RNMBPN), refiere una frecuencia de tratamiento profiláctico similar (cercana al 90%) pero con una duración algo superior a la nuestra (media de  $9.54 \pm 8.6$  días en los casos y  $8.74 \pm 5$  días en los controles); Tampoco hallan diferencias significativas entre los casos y los controles.

Recientemente, se ha relacionado **la transfusión de concentrado de hematíes** con el desarrollo de la ECN. Se han publicado gran cantidad de estudios al respecto<sup>178,179,185</sup> e, incluso, existe un acrónimo en inglés de esta entidad (TRAGI, *Transfusion-related acute gut injury*)<sup>180</sup> incluida en la clasificación “reduccionista” de

Gordon, antes comentada.<sup>24</sup> En el trabajo de Singh et al<sup>178</sup> donde comparan 111 casos de ECN de estadio  $\geq$ IIA con otros tantos controles, encuentran que la anemia (considerada cuando el hematocrito es  $<39\%$ ) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (OR 1,10,  $p=0,01$ ) y encuentran una relación temporal entre el inicio y el momento de la transfusión de concentrado de hematíes (OR 7,60,  $p=0,001$  y OR 5,55,  $p=0,001$  a las 24 y 48 horas respectivamente). Martín et al,<sup>185</sup> analizan un total de 576 RNMBP, y encuentran una asociación significativa entre el número de transfusiones y la ECN (OR 1,5, IC 95%, 1,01-2,24), aunque el porcentaje de RNMBPN que reciben una transfusión sanguínea es incluso superior en los controles, sin existir diferencias significativas. La frecuencia de transfusión en nuestra muestra es bastante elevada, fundamentalmente en los RNPT  $< 32$  semanas, y encontramos en el estudio caso-control una mayor frecuencia, aunque no significativa, de RN transfundidos, y en la línea de lo antes comentado,<sup>185</sup> un aumento significativo en el número de transfusiones en los casos (prueba de McNemar  $<0,000$ ). No encontramos diferencias significativas en la incidencia de anemia entre casos y controles. Varios mecanismos se han postulado como base patogénica de esta relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y el desarrollo de la ECN;<sup>180</sup> se piensa que puede existir una respuesta inmune exagerada mediada por ILs, TLR4 y PGF que desencadene una respuesta inflamatoria intestinal; también se hipotiza una depleción de NO que produzca un desbalance de la VD/VC en el intestino del RNPT ó que, trastornos madurativos en la vascularización junto con la osmolaridad de las transfusiones desencadene trastornos vasculares que originen en última instancia la ECN.

**La prematuridad** constituye, por tanto, el factor de riesgo independiente más importante en el desarrollo de la ECN<sup>6,50,69,187,188</sup> La inmadurez de todos los sistemas del RNPT justifica el desarrollo de la enfermedad. Por ello, el **uso de corticoides prenatales** por el efecto madurativo que poseen, ha transformado el panorama de la ECN; aquellos RNPT que no reciben, este tratamiento prenatal, desarrollan con mayor frecuencia la enfermedad. La maduración con corticoides en nuestra muestra está bastante generalizada. Cerca del 90% de los RN  $< 32$  semanas recibieron al menos una

dosis de corticoides (lo que se entiende por un ciclo incompleto), siendo la cobertura completa cercana al 50%. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de administración de corticoides prenatales en el estudio caso-control, probablemente debido a que, como hemos comentado, la cobertura global es muy amplia.

En las investigaciones sobre la patogenia de esta enfermedad, como en otras muchas, el estudio experimental con animales ha constituido un pilar fundamental. Tras la observación epidemiológica de las primeras series de casos de ECN,<sup>12,28,46,47</sup> se crearon los modelos de enfermedad en animales<sup>29,34,189</sup> que permitieron poco a poco descifrar las bases patogénicas de la ECN. Partiendo de estos estudios experimentales y de los estudios multicéntricos que las grandes bases de datos han hecho posible, hoy en día tenemos un conocimiento, aunque no total, sí mucho más amplio de los mecanismos implicados en esta entidad. Hemos avanzado en dos aspectos fundamentales, el diagnóstico y en la prevención, mientras que poco hemos podido hacerlo en el tratamiento de la enfermedad. Por tanto, el éxito para su control sigue estando en la detección precoz y, quizás más importante, en la aplicación de medidas generales que prevengan el desarrollo de la enfermedad.

#### 6.4 SOBRE LAS MANIFESTACIONES PRECOCES DE LA ENFERMEDAD

Con el objetivo de identificar las variables clínicas que permiten realizar un diagnóstico precoz de la ECN, se realizó un estudio pormenorizado de los cuatro días anteriores al diagnóstico de la enfermedad, agrupando el cuarto, tercer y segundo días previos (días [-4,-2]). Del análisis de regresión logística que realizamos del estudio de casos y controles, se desprende lo que ya anteriormente era conocido en la literatura, que la sintomatología inicial de la enfermedad es común a muchas enfermedades del RNPT y los cambios que acontecen son muy sutiles; como reflejan nuestros resultados, únicamente encontramos alteraciones significativas en la temperatura, la glucemia y la actividad del RNPT en los días previos al diagnóstico; se halló una mayor frecuencia de **distermia** en los casos que en los controles (Prueba de McNemar 0,008) en los días previos, sin alcanzar la hipertermia ni la hipotermia, lo que por otra parte refleja la adecuada anticipación del personal de enfermería para mantener en rango normal la

temperatura del RN. La **hiperglucemia**, también reconocida como signo precoz de muchas entidades en este tipo de niños, fue más frecuente en los casos en las 24 horas previas al diagnóstico, con una frecuencia del 56% vs 24%, Prueba de McNemar 0,022. A pesar del análisis exhaustivo que se realizó del resto de variables objetivas, incluidas los cambios en la diuresis y en la TAM, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de ellas. Los cambios en la **actividad del RNPT** requieren una observación cuidadosa por parte del personal médico y de enfermería. Muchas veces es el único indicio clínico y el grado de subjetividad hace muy difícil su adecuada valoración. En nuestro estudio se observó una clara disminución de la actividad o hipoactividad de los casos durante el día previo al diagnóstico ( $P < 0,000$ ); según nuestros resultados, la hipoactividad comporta un riesgo de desarrollar ECN en las sucesivas 24 horas 18 veces superior a no presentar alteración de la actividad.

El concepto de **intolerancia digestiva** en el RNPT es difícil de definir; la mayoría de las funciones del sistema digestivo van madurando progresivamente hasta el nacimiento, o incluso durante los primeros meses de vida del RN. Por tanto, muchos de los signos considerados tradicionalmente como intolerancia digestiva en el RNPT (distensión abdominal, RG aumentados, estreñimiento...etc.) no son sino reflejo del patrón de motilidad intestinal y vaciamiento gástrico enlentecido propio de estos niños. El inicio del tránsito intestinal, reflejado como el día de vida en que se realiza la primera deposición, ha sido analizado también por otros autores. Martín et al,<sup>185</sup> refieren en el estudio anteriormente comentado, una media en casos y controles de dos días para iniciar la eliminación de meconio, muy similar la mediana de nuestros resultados en ambos grupos. Nosotros también valoramos la existencia de un cambio en el ritmo de las deposiciones y hallamos una diferencia significativa ( $p 0,018$ ) en el día previo al diagnóstico. También valoramos la existencia de uso de enemas los días anteriores y, aunque su utilización fue superior en los casos, no encontramos al igual que en el estudio de Martín antes comentado diferencias significativas.

En nuestro trabajo decidimos definir la tolerancia digestiva en términos similares a la de otros autores,<sup>99,100,190</sup>; Moore la intolerancia digestiva como la

incapacidad para digerir los aportes enterales que se manifiesta por RG aumentados más de un 50%, distensión abdominal y/o vómitos que alteran los planes de alimentación del RN. La definición de lo que constituye un RG alterado y su capacidad para predecir el inicio de la ECN, ha sido objeto de muchos estudios. El primer aspecto controvertido consiste en determinar el volumen de RG considerado patológico. Mientras algunos autores lo relacionan con el peso del RN<sup>101</sup> de tal forma que consideran patológicos volúmenes de RG > 2mL en RNPT de peso ≤ a 750 g. y > de 3 mL en los RNPT de peso > 750 g., otros<sup>102</sup>, consideran patológico cualquier RG superior a 2 mL independientemente del peso del RN. También está bastante generalizado considerar un RG alterado a aquel que supera el 30% del volumen de alimento administrado.<sup>103,104</sup> Cobb et al,<sup>99</sup> en su estudio retrospectivo en el que evalúa el volumen de RG en los 6 días anteriores al diagnóstico de ECN, encuentra una relación entre el aumento del volumen de RG en los tres días anteriores al inicio de la enfermedad, por lo que lo considera un signo de “pre-ECN”; este autor no encuentra relación entre el residuo gástrico y la distensión abdominal. Otros autores<sup>101</sup> sin embargo, no encuentran relación entre el RG alterado y la ECN. Nosotros encontramos un aumento significativo de la intolerancia digestiva (Prueba de McNemar 0,004) fundamentalmente como consecuencia de un aumento de los **vómitos** durante el día previo al diagnóstico. Igualmente, la **distensión abdominal** fue el signo que se alteró más precozmente, permaneciendo alterado de forma significativa durante los cuatro días previos al ingreso (Prueba de McNemar 0,022 y <0.000 en los días [-4,-2] y -1 respectivamente. De hecho, la presencia de intolerancia digestiva, a la vista de nuestros resultados, aumenta el riesgo de desarrollar una ECN 16,7 veces.

Dada esta variabilidad y la cierta arbitrariedad que parece rodear el análisis del RG, existen cada vez más autores que proponen el abandono de esta práctica.<sup>100</sup> Defienden que el volumen del RG depende, en cierta medida, de variables tales como la posición del RN, de la situación de la sonda y además, consideran que esta medición no está exenta de riesgos, puesto que se realiza una presión negativa sobre una punta situada en la mucosa gástrica, maniobra que puede llegar a repetirse hasta 12 veces al día según la pauta de alimentación. Además, justifican el retraso del vaciamiento

gástrico del RN con la inmadurez del tracto digestivo del RNPT (motor y hormonal) así como con las medicaciones (midriáticos, teofilina) y situación clínica (sedación, intubación, ventilación mecánica...etc.). Asimismo, aunque la mayoría de los estudios no lo contemplan, las características cualitativas del RG (color y consistencia) también están sujetas a cierta subjetividad y no se han relacionado, por lo menos el aspecto bilioso, con el desarrollo de la ECN. Estos autores se apoyan en los estudios realizados en pacientes adultos críticos<sup>191</sup> en los que se comprobó que el no medir los RG disminuía el número de neumonías en pacientes intubados y permitía alcanzar antes la alimentación enteral completa en dichos pacientes.

Aunque la utilidad de tomar decisiones en función de las características de los RG es cada vez más controvertida,<sup>192-194</sup> la realidad es que en la mayoría de las unidades neonatales se sigue realizando esta práctica; nuestros resultados reflejan quizás, que la medición sistemática previa a cada toma no tiene gran rentabilidad, y que quizás la medición de restos debería individualizarse y orientarse por otra sintomatología como la distensión abdominal y/o los vómitos.

Con el propósito de poder realizar una valoración más objetiva y rentable de la tolerancia digestiva, recientemente han surgido nuevos métodos de valoración.<sup>194</sup> Son en su mayoría técnicas que de momento únicamente tienen su aplicación a nivel experimental tales como la manometría intraluminal, la medición de los movimientos peristálticos y la electrogastrografía (EGG). La espectroscopia con luz cercana al infrarrojo (NIRS), que mide además del flujo local el grado de oxigenación, al ser fácilmente utilizada y poco molesta para el paciente, es de todas estas medidas la más utilizada. Estas técnicas pretenden identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar ECN; de esta forma se podrían aplicar de forma selectiva las pautas de alimentación más restrictivas.

Como nuestro trabajo refleja, la observación clínica cuidadosa no permite realizar un diagnóstico tan precoz como sería deseable; en este sentido, creemos que el gran avance realizado en el campo de los biomarcadores ha de ser rentabilizado desde un punto de vista clínico. Los nuevos marcadores parece que podrían facilitar el

diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas, dadas las implicaciones que alguna de ellas tienen en el pronóstico,<sup>110,112,117</sup> y además, lo que creemos que es aún más interesante si cabe, las nuevas investigaciones con marcadores de riesgo moleculares, permitirán adoptar medidas preventivas selectivas en la población susceptible de padecer la enfermedad.<sup>118,119,121</sup>

## 6.5 SOBRE LAS MEDIDAS PREVENTIVAS

Actualmente en la práctica clínica diaria, pocas han sido las medidas preventivas que se han mostrado eficaces para prevenir la ECN; la maduración con corticoides que minimiza el impacto de la prematuridad y el uso juicioso de los antibióticos que permita la adquisición adecuada de la flora intestinal, se encuentran entre ellas. Ambas se han comentado con anterioridad en este trabajo. En cuanto al uso de corticoides, pensamos que la cobertura en nuestro centro es adecuada, y que refleja también una adecuada práctica en los hospitales de niveles asistenciales inferiores que remiten pacientes. Desgraciadamente siempre existe un porcentaje de partos pretérmino que se desencadenan sin tiempo para poder realizar la maduración con corticoides. La duración del tratamiento con antibióticos de forma empírica se encuentra en rangos similares a la de otros autores pero, y aun cuando no se prolongan por término medio demasiado y no parece influir en el desarrollo de la ECN en nuestra muestra, pensamos que sería conveniente intentar realizar menos tratamientos y de duración más corta.

Los avances en el conocimiento de la microbiota han permitido el desarrollo de los prebióticos, probióticos y postbióticos. Sin embargo, aún en hoy, dada la inmadurez del SI de los RNPT, se es muy prudente a la hora de introducir este tipo de tratamientos por el riesgo biológico inherente a ellos.<sup>163,164</sup> Por tanto, aunque existen muchos estudios al respecto<sup>161,162</sup> y en algunas unidades neonatales su uso comienza a ser rutinario, no existe de momento una indicación formal respaldada por las sociedades científicas al respecto del uso de probióticos en este tipo de pacientes.<sup>167-</sup>

<sup>169</sup> En este sentido, aunque estamos esperanzados y abiertos a su utilización, ni en el

período estudiado ni en la actualidad, el uso de probióticos está implantado en nuestra unidad.

La lactancia materna es el factor protector frente a la ECN más eficaz; como se ha comentado ampliamente en la introducción a esta tesis, la LM protege frente a la sepsis neonatal, la ECN y disminuye la mortalidad.<sup>130-132</sup> La mayoría de los estudios se centran en las primeras semanas, siendo los primeros 14 días de vida el período de tiempo más crítico, cuando la ingesta de LM puede conferir mayor protección. La manera de cuantificar la cantidad de LM es complicada (volumen diario en mL/Kg/d, volumen acumulado en mL/Kg/d, proporción en % del volumen enteral...etc.) máxime cuando en las primeras semanas de vida existe un elevado porcentaje de niños con aportes elevados de NP. Patel et al,<sup>158</sup> refieren que por cada 10 mL/Kg/d de LM ingerida durante los primeros 28 días de vida, se reduce un 19% la incidencia de sepsis neonatal. En la misma línea, los resultados de otros autores<sup>130,195</sup> consideran como volumen crítico la ingesta  $\geq 50$  mL/Kg/d de LM. En nuestro trabajo valoramos únicamente el uso de LM como alimentación exclusiva o mixta, sin cuantificar los volúmenes precisos diarios. En la línea de lo anteriormente expuesto, la lactancia mixta, que en general tiene una cobertura del 50% en todos los grupos de edad de la muestra, alcanzaría probablemente los 50 mL/Kg/d de LM definidos por algunos autores como volumen crítico; el porcentaje de uso de la lactancia materna como AT y por tanto durante los primeros días de vida, es sin embargo muy inferior, alrededor del 5% en los niños más inmaduros. No hemos encontrado diferencias significativas entre los casos y los controles, quizás en relación al bajo porcentaje de LM. Consideramos este nivel de cobertura muy inferior a lo deseable, y pensamos que obedece a varias razones, algunas de las cuales afortunadamente subsanables; por una parte, existe un porcentaje no despreciable de RNPT cuyos partos se han producido en otros hospitales trasladándose únicamente al RN, que han nacido mediante cesárea y/o las madres no presentan un favorable estado clínico; en este sentido, pensamos que se ha de intentar realizar un esfuerzo y establecer una comunicación con la madre lo más precoz posible e intentar el traslado de la mujer a la maternidad del hospital donde permanezca el RN ingresado. Una cercana y adecuada información acerca de los

beneficios de la lactancia materna en todos los RN y en los RNPT en particular, pueden estimular positivamente la obtención de LM, incluso en aquellas madres que hayan optado por una lactancia artificial. Por otra parte, nuestra unidad carece de banco de leche de donante. Algunos autores refieren que únicamente un 27% de las madres de prematuros son capaces de mantener a sus hijos con LM.<sup>130</sup> En este contexto la leche humana donada (LHD) podría sustituir a la leche de la propia madre; sin embargo, las propiedades de la leche de banco son inferiores cualitativamente a la leche de la propia madre; por una parte, la LHD ha de ser pasteurizada con la pérdida de propiedades que ello conlleva, y por otra, normalmente las madres que donan su leche son madres de lactantes sanos, no prematuros y las características, no sólo ya del calostro sino también de la LM inmadura, difieren también de la leche madura. En el trabajo de Schanler et al,<sup>130</sup> donde comparan la LHD fortificada con la leche artificial, no se encuentran una disminución del riesgo de ECN ni de sepsis y sin embargo refieren que los RNPT alimentados con leche de banco no alcanzan un estado nutricional óptimo comparados con los alimentados con fórmula. Meier et al,<sup>196</sup> que tampoco encuentran protección frente a la sepsis y la ECN de la leche de banco, concluyen que dados los datos, los esfuerzos en las unidades neonatales deben ir enfocados a la promoción de la lactancia materna y a facilitar que los RNPT puedan alimentarse con la leche de sus propias madres desde los primeros días de vida. Por otra parte, otros muchos autores<sup>137-140</sup> y la última revisión Cochrane<sup>141</sup> coinciden en afirmar que la LHD es la mejor alternativa si se carece de LM y que además, en contra a lo que otros autores afirman, la existencia de banco de leche favorece la promoción de la lactancia materna aumentando el porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta. El uso de fortificantes de leche maternos minimizan las diferencias nutricionales entre la LHD y la leche artificial.<sup>141</sup> Actualmente se tiende a realizar una fortificación individualizada de la LM, en función de las necesidades y ganancia ponderal así como del análisis cualitativo y cuantitativo de la leche de cada madre; en este sentido en nuestra unidad, realizamos controles de electrolitos en sangre y en orina de forma periódica que junto con la ganancia ponderal nos permite vigilar más estrechamente el estado nutricional y actuar precozmente intentando subsanar las deficiencias.

## **6.6 SOBRE LAS PRÁCTICAS ALIMENTARIAS**

La AT es el aporte de **pequeños volúmenes** de alimentos nutricionalmente insuficientes.<sup>143</sup> La mayoría de autores coinciden en considerar AT a volúmenes inferiores o iguales a 20-24 ml/K/d o 1 mL/Kg/h. La opinión generalizada es que el aporte enteral de pequeñas cantidades de volumen, favorece la maduración del intestino del RNPT mediante la síntesis y liberación de hormonas que contribuyen a la adquisición de un adecuado patrón de motilidad necesario para el óptimo funcionamiento del aparato digestivo.<sup>142,197,198</sup>

Existe, como ya hemos reflejado en la introducción, gran variabilidad en el diseño de los estudios realizados con objeto de estudiar las distintas pautas de alimentación. Las revisiones Cochrane se han sucedido en el tiempo<sup>153-155</sup> sin aportar datos del efecto beneficioso de la AT, pero sin hallar tampoco un incremento de la ECN derivado de la misma. En nuestra unidad todos los RNPT de 23-27 semanas de EG recibieron AT previo al inicio de la AN, disminuyendo este hecho de forma significativa al aumentar la EG, puesto que los RN más maduros recibieron frecuentemente cantidades superiores a 20 mL/Kg/d desde el inicio de la alimentación.

Dada la dificultad de obtener leche de la propia madre durante los primeros días de vida, muchas unidades utilizan LHD si tienen acceso a los bancos de leche. Otros autores describen el uso de sustancias distintas a la leche para iniciar la alimentación; Ostertag et al,<sup>144</sup> utilizan inicialmente agua y posteriormente dextrosa al 5% previo al inicio de alimentación con mayores volúmenes de fórmulas hidrolizadas diluidas, con objeto de evitar los primeros días soluciones de elevada osmolaridad. Se ha descrito también el uso de soluciones que imitan la composición del LA con buena respuesta a nivel experimental.<sup>175177</sup> En nuestra unidad es una práctica habitual utilizar SOGE diluido como aporte trófico (aproximadamente un 20% de todos los RNPT la recibieron); somos conscientes de que esta solución carece de las propiedades inmunitarias y antiinflamatorias atribuidas al LA, pero nos permite de una forma bastante segura iniciar precozmente el aporte enteral y estimular el trofismo

intestinal. Así mismo, hay que tener en cuenta que en composición electrolítica es semejante al líquido amniótico.

**La precocidad** en el inicio de la AT se entiende, en términos generales, por las primeras 72-96 horas de vida. La mediana de inicio de la AT se haya en nuestra muestra en 3 días en los RN de 23-27 semanas de EG y 2 días en el resto. En el estudio de casos y controles, no observamos diferencias en cuanto al NPO ni a la AT; aproximadamente el 80% de los casos y controles recibieron AT y ésta se instauró en ambos grupos de manera precoz, en las primeras 48 horas.

Tan relevante como con cuánto y cuándo iniciar la AT, es **por cuánto tiempo** mantenerla antes de iniciar el incremento de aporte enteral hasta llegar a alcanzar la nutrición enteral completa. En este sentido se considera que 100 mL/Kg/d producen una distensión gástrica que puede ocasionar una hipoxia local que contribuya al desarrollo de la enfermedad.<sup>142,151</sup> Apoyando estos hallazgos, otros autores coinciden en los beneficios de instaurar una AT precoz pero mantenida en el tiempo.<sup>143-146</sup> La duración de la AT puede variar dependiendo de las características y situación clínica del RN.<sup>143,151</sup> En general se entiende que tras un tiempo mínimo prudencial de 5-7 días el inicio de los incrementos enterales es seguro. La revisión Cochrane de Morgan et al<sup>147</sup> que analizan un total de cinco estudios y 600 RNMBP, concluyen que un inicio precoz de los incrementos enterales (tras 4 días de AT) es seguro frente al tardío (5-7 días), con una disminución del tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa y, por tanto, una estancia hospitalaria y riesgo de infección menores. Estos estudios, sin embargo, no incluyen niños con RCIU.<sup>193</sup> Nuestros resultados coinciden plenamente con lo expuesto anteriormente; la duración de la AT y en consecuencia el inicio de la AN fue diferente entre los casos y los controles. En los casos la duración de la AT fue inferior que en los controles (52,5 vs 73 horas de mediana respectivamente) alcanzando significación estadística en los RNPT más inmaduros ( $p=0,039$ ).

Durante mucho tiempo, 10-20 mL/Kg/d ha sido el **volumen de incremento diario** recomendado en la mayoría de las unidades neonatales; sin embargo, el último metanálisis publicado por la Cochrane al respecto<sup>147</sup> sugiere un avance en la

alimentación más rápido. En él se incluyen cuatro estudios con un total de 496 RN de PN <1.500g o EG<32 semanas; analiza la relación entre incrementos lentos (15-20 mL/Kg/d) vs rápidos (30-35 mL/Kg/d) y la incidencia de ECN, mortalidad y otras morbilidades en el RN. No encuentra diferencias significativas para la ECN (RR 0,91[95% CI: 0,47 a 1,75], RD -0.01[95% CI: -0,05 a 0,04] y la mortalidad (RR 1,43[95% CI: 0,78 a 2,61], RD 0,04 [95% CI: -0,02 a 0,09]) entre los dos grupos. Diecinueve RN que fueron alimentados con incrementos lentos, tardaron más días en recuperar el PN (diferencia de 2-6 días de media) y en alcanzar una alimentación enteral completa (diferencia de 2-5 días de media), sin embargo, los datos no demuestran que un avance lento disminuya la incidencia de ECN. Una limitación importante de los estudios que componen esta revisión es que no incluyen RN con restricción importante del crecimiento o PN<750 g, por ello la recomendación de realizar un incremento rápido *de la AN* de 30 mL/Kg/d no se puede generalizar a este subgrupo de RNPT. En el estudio pormenorizado que realizamos de las pautas alimentarias en los cuatro días previos al diagnóstico, observamos que únicamente el aumento de más de 20 mL/Kg/d fue significativamente más alto en los casos que en los controles (p=0,022).

Las necesidades de proteínas, calcio y fósforo son inversamente proporcionales al PN del RN. Además, muchas veces los RNPT no toleran un volumen de leche de más de 150-180 mL/Kg/d. Los fortificantes de LM aportan la cantidad necesaria de estos nutrientes y se ha demostrado que son suficientes para cubrir las necesidades nutricionales de estos niños permitiendo una adecuada ganancia ponderal.<sup>193</sup> En el estudio realizado por Sullivan et al<sup>199</sup> se comprueba que los **fortificantes** mejoran el crecimiento de los niños alimentados con lactancia materna y que el uso de fortificantes derivados de LM, junto con lactancia materna exclusiva, disminuye la incidencia de ECN; sin embargo, el uso de este tipo de fortificantes, además del coste, tiene inconvenientes biológicos, por lo que en la mayoría de las unidades se utilizan los fortificantes derivados de leche de vaca que han demostrado ser seguros y eficaces. Nosotros fortificamos la LM con fortificante de origen bovino a partir de un volumen de 100 mL de LM; iniciamos la fortificación con un sobre y normalmente alcanzamos los 5 sobres de fortificante que recomienda el fabricante; la

monitorización la llevamos a cabo objetivando la ganancia ponderal y mediante el estudio bioquímico en sangre y orina periódicos. No encontramos diferencias significativas con el uso de fortificante los días previos al inicio de la ECN.

La osmolalidad es la concentración de una solución en términos de osmoles por kilogramo de solvente, mientras que la osmolaridad es la concentración de la solución en osmoles por litro de solvente. Las recomendaciones generales, basadas en consensos históricos más que en datos experimentales,<sup>193</sup> son de no exceder los 450 mOsm/Kg (400 mOsm/L); la LM tiene una osmolalidad de 300 mOsm/Kg, la LM completamente fortificada de 400 mOsm/L y las fórmulas artificiales comúnmente utilizadas 450 mOsm/L. La adición de suplementos (suplementos de sodio, folato...etc.) aumentan en gran proporción la osmolalidad de la leche, aunque lógicamente depende de la cantidad de suplemento y el volumen de leche en el que se diluya. Los estudios experimentales realizados con perros<sup>200</sup> no encuentran relación entre el aumento de la osmolaridad de los alimentos y un aumento en la osmolaridad en el interior del estómago e intestino; únicamente refieren que al aumentarla, se enlentece el vaciamiento gástrico, pero la osmolaridad en sí misma no parece provocar daño directo en la mucosa.<sup>201</sup> En vista a estos hallazgos, y aunque la prudencia aconseja no aumentar en exceso la osmolaridad de los alimentos administrados a los RNPT, la dilución de las fórmulas no parece estar indicada. Durante los años 2008-2010, sin embargo, en nuestra unidad era una práctica habitual comenzar la alimentación con fórmula diluida; por ello analizamos también la existencia de diferencias en los **cambios en la concentración de la leche** durante los días, sin hallar tampoco diferencias significativas. La adición de **suplementos alimenticios y fortificante** tampoco resultaron distintos entre casos y controles en los días previos al diagnóstico de ECN.

La maduración de la succión-deglución se produce alrededor de las semanas 32-34 de gestación. La administración de la alimentación en el RNPT se suele realizar por tanto, mediante sonda cuyo extremo está situado en el estómago. Las tomas pueden realizarse mediante débito continuo (DC) o débito intermitente (DI) o *bolus*. La

administración continua disminuye el gasto energético del RN y facilita la alimentación en pacientes sedados y/o intubados y por el contrario la administración intermitente es más fisiológica facilitando la liberación cíclica de hormonas. Sin embargo, el metanálisis<sup>157</sup> que incluye 7 estudios y 511 RNMBP no encuentra diferencias en cuanto a al tiempo necesario para alcanzar la alimentación enteral completa y el ritmo de crecimiento.

Por tanto, a la vista de nuestros resultados que coinciden en líneas generales con lo referido en la literatura de forma generalizada, pensamos que es aconsejable iniciar una AT precoz con volúmenes inferiores a 20 mL/Kg/d y mantenerla durante un mínimo de 5-7 días; la duración de la AT y el ritmo de incremento de la AN deben individualizarse, realizando incrementos cuidadosos fundamentalmente durante el período considerado crítico por la mayoría de autores , las 29-32 semanas de EPM.<sup>16, 97,98</sup>

Una limitación importante de la mayoría de los estudios publicados acerca de las prácticas de alimentación en le RNPT, es la gran variabilidad que existe para valorar objetivamente el estado nutricional del RNPT. Sólo en pocos estudios, como en los de McCallie et al<sup>143</sup> y Hamilton et al<sup>146</sup> hemos hallado referencias a los percentiles de peso al alta, así como a las gráficas utilizadas, mayormente las de Fenton<sup>202</sup>. En el trabajo de McCallie et al<sup>143</sup> se refiere una restricción de crecimiento grave (definida como peso al alta < percentil 3 según gráficas de Fenton) que en su grupo, tras la aplicación de un protocolo que prioriza el uso de AT, pasa del 35% al 17% de los RN al alta, aunque el porcentaje de RN con percentil <10 al alta no varíe significativamente. Otros autores<sup>143</sup> expresan el estado nutricional al alta en relación al ritmo de crecimiento (g/semana); este grupo observa un aumento significativo ( $p < 0,11$ ) en el crecimiento de los RNMBP alimentados con AT precoz (114,1 g/sem vs 89,6 g/semana) aproximándose a los 10-15 g/d que según<sup>203</sup> es el objetivo a alcanzar en el RNPT.

Con respecto a los resultados, nuestra muestra abarca un total de 485 RNPT, de los cuales 453 niños alcanzaron el alta a su domicilio. En todas las franjas de EG el peso al alta es superior al percentil 10 en más de la mitad de los casos. Si nos

comparamos con los datos publicados de la VON<sup>151</sup>, los RN de EG al nacimiento < 27 semanas (rango de peso 610-962 g que se encuentra dentro del rango de pesos de los niños incluidos en la red VON) presentan en menor porcentaje un peso al alta inferior al percentil 10, encontrando una proporción de niños aún menor por debajo del percentil 3 en el momento del alta, valor considerado como desnutrición grave. En nuestra muestra también destaca una velocidad de crecimiento elevada (incremento de peso más rápido que los referidos por la VON y otros autores<sup>145</sup> siendo en el grupo de los más inmaduros de 152,6 g/semana y en los nacidos entre las semanas 28 y 32 de 134,4 g/semana con una media de días de estancia similar a la VON en los niños más inmaduros. Nuestros resultados de crecimiento se refieren a la muestra total al considerar que no tendría sentido la comparación del estado nutricional al alta entre los casos y controles, puesto que la característica que los diferencia es la existencia de la ECN, enfermedad que dificulta mucho la ganancia ponderal.

Como se refleja en el metanálisis publicado por Patole y Klerk,<sup>204</sup> la estandarización de los regímenes de alimentación disminuye, por si misma, la incidencia de ECN. Esta revisión incluye un total de 6 estudios observacionales que abarcan un abanico amplio de años (1978-2003); existen grandes diferencias asistenciales (algunos son de la época previa a la utilización del surfactante, hay una escasa utilización de la AT, uso generalizado de fórmulas diluidas...etc.) así como de población y diseño de los estudios, sin embargo en todos ellos, tras la aplicación de unas medidas nutricionales protocolizadas, se observa una disminución de la incidencia de ECN. En este hecho puede influir el grado de alerta y concienciación que una medida como ésta genera en el personal asistencial; en estas situaciones se produce una mejora del diagnóstico precoz que mejora el pronóstico de la enfermedad.<sup>143,146,151</sup> No obstante, como el resto de medidas asistenciales, la alimentación ha de realizarse de una manera individualizada, tanto en función de las características del RNPT como de la situación clínica. En el momento de la realización del estudio, en nuestra unidad carecíamos de unas pautas de alimentación completamente estandarizadas. A raíz de este estudio y de la preocupación por la ECN

que lo motivó, se ha establecido un protocolo de nutrición que sigue, en líneas generales, lo referido en la literatura actual.

En resumen, este trabajo ha valorado las características epidemiológicas y clínicas de una amplia muestra de RNPT; se han analizado los diferentes factores epidemiológicos y clínicos clásicamente relacionados con la ECN, hallándose únicamente relación entre la prematuridad y la enfermedad de manera inversamente proporcional. Estos resultados van en consonancia con lo ampliamente publicado con anterioridad. Posteriormente, se ha realizado un estudio clínico pormenorizado de las variables clínicas de los días previos al diagnóstico con el objetivo de encontrar aquellos signos que pudieran ayudar a realizar un diagnóstico precoz de la ECN; en este sentido, hemos encontrado que la aparición tanto de intolerancia digestiva (entendida como la presencia de vómitos, residuos gástricos aumentados y/o alteración de la pauta alimentaria) como de disminución de la actividad, aumentan un promedio de 17 puntos el riesgo de desencadenar una ECN en las 24 horas posteriores. De manera significativa, la distermia y la hiperglucemia constituyen igualmente signos precoces, siendo la distensión abdominal el signo más precoz, apareciendo alterado de forma significativa los cuatro días antes del diagnóstico. Un cambio en el ritmo de las deposiciones el día previo al diagnóstico con un aumento, aunque no significativo, en el número de las mismas, constituye otro de nuestros hallazgos. Finalmente, se analizaron las pautas alimentarias de toda la muestra y de los casos y controles en particular; de este importante estudio destacamos que en la línea de lo publicado por otros autores, el mantener una AT precoz y prolongada, retrasando el comienzo de la AN, parece proteger del desarrollo de ECN.

## **7. CONCLUSIONES**

1. La incidencia de enterocolitis necrosante determinada en nuestra unidad de nivel IIIA ha experimentado un descenso durante el período del estudio prospectivo, lo que refleja la sensibilidad de sus profesionales para adecuar las prácticas asistenciales.
2. No hemos encontrado asociación significativa de las variables clásicamente relacionadas con el desarrollo de enterocolitis necrosante (hipoxia perinatal, cateterización arteria umbilical, tratamiento antibiótico materno y postnatal, corticoides postnatales y transfusión de concentrado de hematíes). La prematuridad es el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de la enterocolitis necrosante.
3. El diseño caso-control del estudio junto con el análisis pormenorizado de los cuatro días previos al inicio de la enfermedad, nos han permitido identificar las principales variables relacionadas con el inicio de la enterocolitis necrosante. Hemos encontrado como principales hallazgos los siguientes:
  - 3.1. La sintomatología inicial de la enterocolitis necrosante fue muy inespecífica. La distermia y la hiperglucemia constituyeron los signos más precoces.
  - 3.2. Se produjo un cambio significativo en el ritmo intestinal el día previo al diagnóstico, con un aumento en el número de deposiciones pero sin alcanzar la significación estadística.
  - 3.3. La intolerancia digestiva (entendida como la presencia de vómitos, residuos gástricos aumentados y/o alteración de la pauta alimentaria) y la distensión gástrica fueron de forma significativa, los signos digestivos más precoces.

- 3.4. Mediante un análisis de regresión logística para datos emparejados utilizando la aplicación R, hemos determinado que la disminución de la actividad del recién nacido y la intolerancia digestiva aumentan 18 y 17 veces respectivamente, el riesgo de iniciar la enfermedad en las 24 horas siguientes.
4. El análisis de las pautas de nutrición analizadas ha evidenciado que:
  - 4.1. La alimentación trófica se inicia de forma muy precoz, siendo antes de las 75 horas de vida en todos los recién nacidos, incluso en los recién nacidos más inmaduros.
  - 4.2. La duración de la alimentación trófica en los recién nacidos menores de 32 semanas que desarrollaron enterocolitis necrosante fue significativamente menor que en los controles.
  - 4.3. Los incrementos de volumen de nutrición enteral por encima de 20 mL/Kg/d fueron significativamente más frecuentes en el grupo de recién nacidos que desarrollaron la enfermedad.
  - 4.4. Mantener una alimentación trófica precoz con volúmenes no superiores a 20 mL/Kg/d, prolongada durante un mínimo de 5-7 días y por tanto retrasando el comienzo de la alimentación nutritiva, parece proteger del desarrollo de enterocolitis necrosante, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

### **8.1 Bibliografía ordenada por orden de aparición**

1. Obladen M. Necrotizing enterocolitis — 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009; 96: 203-210.
2. Billard C. De la membrane muqueuse gastro-intestinale, dans l'état sain et dans l'état inflammatoire: recherches d'anatomie pathologique sur les différents aspects sains et morbides que peuvent présenter l'estomac et les intestins. Ollivier M. En: *Traité des Maladies des enfants. Nouveau-nés et a la mamelle*. 2<sup>a</sup> ed. Paris: Gabon et Cie; 1825. p. 368.
3. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatric Perinat Epidemiol*. 2006; 20: 498–506.
4. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994; 21: 205-218.
5. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birthweight categories. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 1072-1076.
6. Neu J, Walter A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 255-64.
7. EuroNeoNet Neonatal European Information System. Annual Report for VLGA & Individual Report for Each Unit Participating in the EuroNeoNet Project. 2013. Disponible en: [www.EuroNeoNet.org](http://www.EuroNeoNet.org): 1-76
8. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; 115: 696-703.
9. Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C, et al. Pediatric short-bowel síndrome: the cost of comprehensive care. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 1552-1559
10. 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): 1-7.
11. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33(1): 179-201.

12. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 187-210.
13. Grylack LJ, Scanlon JW. Oral gentamicini therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. A controlled double-blind trial. *Am J Dis Child.* 1978; 132: 1192-1194.
14. 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.
15. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012; 32: 199-204.
16. Gordon PV, Clark R, Swanson JR, Spitzer A. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol.* 2014; 34: 732–735.
17. Ashner JL, Deluga KS, Metlay LA, Emmens RW, Hendricks.Munoz KD. Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1988; 113: 364-367.
18. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammml MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial. *Pediatrics.* 2004; 114(6): 1649-1657.
19. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile L, Wright LL, Shankaran S, et al: Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 2001; 344: 95-101.
20. Blakely M I, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 122-126.
21. 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: 984–994.
22. Porter A. Spontaneous pneumoperitoneum in the newborn; report of a case. *N Engl J Med.* 1956; 254: 694-696.
23. Gordon PV, Young ML, Marshall DD. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2001; 21: 156-160.

24. Gordon PV, Christensen R, Weitkamp J, Maheshwari A, et al. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): Review and opinion. *EJ Neonatol Res.* 2012; 2(4): 145–172.
25. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereora GR, Stafford PW, Gaynor W, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 106: 1080-1087.
26. Bolisetty S, Liu K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1226-1230.
27. Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML, et al. Rotavirus- associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 453-457.
28. Lloyd JR: The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg.* 1969; 4: 77-84.
29. Alward CT, Hook JB, Helmrath TA, Mattson JC, Bailie MD. Effects of asphyxia on cardiac output and organ blood flow in the newborn piglet. *Pediat Res.* 1978; 12: 824-827.
30. Sántulli 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(3): 376 –387.
31. Nankervis CA, Nowivki PT. Role of endothelin-1 in regulation of the postnatal intestinal circulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 278: G367–G375.
32. Nankervis CA, Dunaway DJ, Nowicki PT. Determinants of terminal mesenteric artery resistance during the first postnatal month. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: G678–G686.
33. Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Int Rev Cytol.* 2001; 209: 241-272.
34. Miura S, Fukumura D, Kurose I, Higuchi H, Kimura H, Tsuzuki Y, et al: Roles of ET-1 in endotoxin- induced microcirculatory disturbance in rat small intestine. *Am J Physiol.* 1996; 271: G461-G469.
35. Nowicki PT: IL-1 $\beta$  alters hemodynamics in newborn intestine: role of endothelin. *Am J Physiol.* 2006; 291: G404-G413.

36. Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, Hammond SB, et al: Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2005; 46: 805- 810.
37. Nowicki PT, Caniano DA, Hammond S, Giannone PJ, Besner GE, Reber KM, et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2007; 150: 40-45.
38. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The Neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 83-91.
39. Schullinger J, Mollitt DL, Vinocur CD, Sántulli TV, Driscoll JM. Neonatal necrotizing enterocolitis: survival, management, and complications: a 25- year study. *Am J Dis Child* 1981; 135(7): 612– 614.
40. Duffy LC, Zielezny MA, Carrion V, Dryja D, Cummings J, Morin F. Bacterial toxins and enteral feeding of premature infants at risk of necrotizing enterocolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2001; 501: 519-527.
41. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, et al. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur. J.Pediatr*. 1999; 158: 67-70.
42. Mizrahi A, Barlow O, Berdon WE, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. *J Pediatr*. 1965; 66: 697-705.
43. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 979–988.
44. Bunton GL, Durbin GM, McIntosh N, Shaw DG, Taghizadeh A, Reynolds EO, et al. Necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Clid*. 1977; 52: 772-777.
45. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 4: e54-56.
46. Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birthweight infants. *J Pediatr*. 1982; 100: 440-444.
47. Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* .1980; 96(3): 447-451.

48. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(suppl): 1028S–1034S.
49. Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics.* 1992; 90(5): 689-673.
50. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006; 368(7): 1271-1283.
51. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: Recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 70-82.
52. Lebenthal A, Lebenthal E, et al. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(5 Suppl): S3-6.
53. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing Enterocolitis. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 291-193.
54. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Pædiatr.* 2005; 94: 386–393.
55. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, Harada T, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr.* 1985 Mar; 106(3): 467-471.
56. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: e137-e142.
57. Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 317–323.
58. Allen A, Bell A, Mantle M, Pearson JP. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. *Adv Exp Med Biol.* 1982; 144: 115-133.
59. Eckmann L: Innate immunity and mucosal bacterial interactions in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004; 20: 82-88.
60. Penderson PV, Hansen FH, Halveg AB, Christiansen ED. Necrotising enterocolitis of the newborn. Is it gas-gangrene of the bowel? *Lancet.* 1976; 2 (7988): 715-716.
61. Howard FM, Flynn DM, Bradley JM, Noone P, Szawatkowski M. Outbreak of necrotising enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*. *Lancet.* 1977; 2(8048): 1099-1102.
62. Johnson FE, Crinc DM, Simmons MA, Lilly JR. Association of fatal coxsackie B2 viral infection and necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child.* 1977; 52(10): 802–804.

## *Bibliografia*

---

63. Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1982; 69(2): 209–214.
64. Resta S, Luby JP, Rosenfeld CR, Siegel JD. Isolation and propagation of a human enteric coronavirus. *Science*. 1985; 229(4717): 978–981.
65. Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, Triffon TC, Kogut SJ, Yolken RH, et al. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr*. 1988; 112(1): 87–93.
66. Kosloske AM, Ulrich JA. A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 1980; 5(4): 558–564.
67. Egan EA, Nelson RM, Mantilla G, Eitzman DV. Additional experience with routine use of oral kanamycin prophylaxis for necrotizing enterocolitis in infants under 1,500 grams. *J Pediatr* 1977; 90: 331-332.
68. Siu YK, Ng PC, Fung SC, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79: F105-F109.
69. Kim JH. Necrotizing enterocolitis: The road to zero. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 19: 39-44.
70. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (1): CD000405.
71. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 58-66.
72. Kuppala CS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011; 159 (5): 720-725.
73. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Donald C. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010; 125: 777-785.
74. Barlow B, Sántulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis: the importance of breast milk. *J Pediatr Surg*. 1974; 9(5): 587–595.

75. Musemeche CA, Kosloske AM, Bartow SA, Umland ET. Comparative effects of ischemia, bacteria, and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis. *J Pediatr Surg*. 1986; 21(6): 536–538.
76. Bjornvad CR, Thymann T, Deutz NE, Burrin DG, Jensen SK, Jensen BB, et al. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction, bacterial proliferation, and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 295: G1092-G1103.
77. Torrazza MR, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013; 40: 93–108.
78. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(suppl): 1046S–1051S.
79. Jilling T, Simon D, Lu J, Meng J, Li D, Schy R, et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J Immunol*. 2006; 177(5): 3273–3282.
80. Mackie RI, Sgnir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(suppl): 1035S-1045S.
81. De la Cochetière MF, Piloquet H, Des Robert C, Darmaun D, Galmiche JP, Rozé JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of *Clostridium*. *Pediatr Research*. 2004; 56(3): 366-370.
82. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-521.
83. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 386–392.
84. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014; 34: 599-605.
85. Azcarate-peril MA, Foster DM, Cadenas MB, Stone MR, Jacobi SK, Stauffer SH, et al. Acute necrotizing enterocolitis of preterm piglets is characterized by dysbiosis of ileal mucosa-associated bacteria. *Gut Microbes*. 2011; 2(4): 234-243.
86. Schwartz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*. 2003; 54: 393–399.

87. Millar MR, Linton CJ, Cade A, Glancy D, Hall M, Jalal H. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2506–2510.
88. Butel MJ, Ronald N, Hibert A, Popot F, Favre A, Tessedre AC, et al. Clostridial pathogenicity in experimental necrotising enterocolitis in gnotobiotic quails and protective role of bifidobacteria. *J Med Microbiol* 1998; 47: 391–399.
89. Bucher B, McDuffie LA, Shaikh N, Tarr PI, Warner BB, Hamvas A, et al. Bacterial DNA Content in the intestinal wall from infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(6): 1029–1033.
90. Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 100-106.
91. Sun XM, Hsueh W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest*. 1988; 81: 1328- 1331.
92. Naik S, Kelly EJ, Meijer L, Pettersson S, Sanderson IR. Absence of Toll-like receptor 4 explains endotoxin hyporesponsiveness in human intestinal epithelium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 449-453.
93. Harding D: Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F408-F413.
94. Banyasz I, Bokodi G, Vasarhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, et al: Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17: 266-270.
95. Moonen RM, Paulussen AD, Souren NY, Kessels AG, Rubio-Gozalbo ME, Villamor E. Carbamoyl phosphate synthetase polymorphisms as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2007; 62: 188-190.
96. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 432-435.
97. Sharma R, Hudak NL, Tepas JJ, 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.
98. Neu, J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology*. 2014; 106: 289-295.
99. Cobb BA, Waldemar AC, Ambalavanan N. Gastrical residuals and the relationship to necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* . 2004; 113 (1): 50-53.

100. Li Y, Lin H, Torrazza RM, Parker L, Talaga E, Neu J. Gastric residual evaluation in preterm neonates: A useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatrics and Neonatology*. 2014; 55: 335-340.
101. Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C, et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 457-459.
102. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147: 43-49.
103. Enriquez A, Bolisetty S, Patole S, Garvey P, Campbell P. Randomised controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79: F110–F113.
104. Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 904–908.
105. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore Am, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: Review of state of the art imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2007; 27(2): 285-306.
106. 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(2): 371-376.
107. Ng PC. Biomarkers of necrotising enterocolitis *Sem Fetal Neonatal Med*. 2014; 19: 33-38.
108. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Sem Fetal Neonatal Med*. 2011; 16: 145-150.
109. Pourcyrous 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.
110. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N, Akaci O, Ozgur 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.
111. Ng PC, Ang IL, Chiu RW, Li K, Lam HS, Wong RP, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest*. 2010; 120: 2989-3000.

112. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem*. 2006; 52: 1181-1189.
113. Josefsson S, Bunn SK, Domellöf M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 407-413.
114. Zoppelli L, Güttel C, Bittrich HJ, Andrée C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology*. 2012; 102: 68-74.
115. Dabritz J, Jenke A, Wirth S, Foell D. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2012; 162: 1059-1064.
116. Gregory KE, Winston AB, Yamamoto HS, Dawood HY, Fashemi T, Fichorova RN, et al. Urinary intestinal fatty acid binding protein predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2014; 164(6): 1486-1488.
117. Evennett N, Hall NJ, Pierro A, Eaton, Simon. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2010; 45(4): 735-740.
118. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F, et al. May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Matern-Fetal Neo M*. 2012; 25: 128-131.
119. Wu F, Zhanh S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, et al: Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. 2010; 16(10): 1729-1738.
120. Uppermana JS, Camerini V, Lugo B, Yotov I, Sullivan J, Rubin J, et al. Mathematical modeling in necrotizing enterocolitis— a new look at an ongoing problem. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 445-453.
121. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: How to identify infants for future novel therapies. *J Clinical Neonat*. 2014; 3(1): 1-9.
122. 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(3): 607-612.
123. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg*. 1994; 29(5): 663-666.

124. 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(6): 856-859.
125. 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(12): 1149-1151.
126. Kastenber ZJ, Sylvester. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 135–148.
127. Jain L. Necrotizing enterocolitis prevention: Art or science? *Clin Perinatol.* 2013; 40: 13-15.
128. Denning PW, Maheshwari A. Necrotizing enterocolitis: Hope on the horizon. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 17-19.
129. Swanson JR. Necrotizing enterocolitis: is it time for zero tolerance? *J Perinatol.* 2013; 33: 1-2.
130. Schanler RJ, Lau C, Hurst N, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 400-406.
131. Sisk PM, Lovelady GA, Dillard RG, Gruber KJ, O`Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; 27: 428-433.
132. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrahe L, Morrow AI, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29: 57–62.
133. Sharma R, Young C, Neu J. Necrotizing enterocolitis. En: Polin AR. *Gastroenterology and nutrition. Neonatology questions and controversies.* 2<sup>a</sup> ed. New York: Saunders Elsevier; 2012.p.217-225.
134. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano Y, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultered fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(5): 524-528.
135. Goldblum RM, Dill CW, Albrecht TB, Alford ES, Garza C, Goldman AS. Rapid high-temperature treatment of human milk. *J Pediatr.* 1984; 104(3): 380-385.
136. Henderson TR, Fay TN, Hamosh M. Effect of pasteurization on long chain polyunsaturated fatty acid levels and enzyme activities of human milk. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 876-878.

137. Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Cresi F, Di Nicola P, Raia M, et al. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(3 Suppl): 19-24.
138. Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vassia C, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013; 89 Suppl 2: S3-6.
139. Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, Turolì D, De Nisi G, Tonetto P, et al: Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. *J Perinat Med*. 2013; 41(2): 129-131.
140. ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57(4): 535-542.
141. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD002971.
142. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 529-534.
143. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J perinatol*. 2011; 31: S61-S67.
144. Ostertag SG, LaGamma EF, Reisen CE, Ferrentino FL. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1986; 77(3): 275-280.
145. Celik FÇ, Aygun C, Çetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63: 580-584.
146. Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Human Development*. 2014; 90: 227-230.
147. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 16(3): CD001241.
148. 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.

149. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics*. 2007; 119: e164-170.
150. Henderson G, Craig S, Brocklehurst, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: F120-F123.
151. Wiswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 20: 1-11.
152. Sáenz de Pipaón M, Vanbeek R, Quero J, Pérez J, Wattimena JL. Effect of minimal enteral feeding on splanchnic uptake of leucine in the postabsorptive state in preterm infants. *Ped Res*. 2003; 53(2): 281-287.
153. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants [Abstract]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD000504.
154. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low weight infants [abstract]. *Cochrane Database Syst rev*. 2009; 3: CD000504.
155. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD000504.
156. Basuki F, Hadiati DR, Turner T, McDonald S, Hakimi M. Dilute versus full strength formula in exclusively formula-fed preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5 :CD007263.
157. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 11: CD001819.
158. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis What is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013; 40: 11-25.
159. Wu S, Caplan M, Lin H. Necrotizing Enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatrics and Neonatology*. 2012 ;53: 158-163.
160. Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 127-137.

## *Bibliografía*

---

161. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010; 125: 921–930.
162. Wang Q, Dong J, Zhu Yimin. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*. 2012; 47: 241–248.
163. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005; 115: 178–181.
164. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 457–458.
165. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217–1231.
166. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 238–250.
167. Suárez M, Solís G. Empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. *Nutr Hosp*. 2015; 31(Suppl 1): 68-71.
168. Murguía-Peniche T, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachart S, Ding Z, Neu J. Intestinal mucosal defense system, Part 2. Probiotics and prebiotics. *J Pediatr*. 2013; 162(3 Suppl): S64-71.
169. Abrahamsson TR, Rautava S, Moore MM, Neu J, Sherman PM. The time for a confirmative necrotizing enterocolitis probiotics prevention. Trial in the extremely low birth weight infant in North America is now! *J Pediatr*. 2014; 165 (2): 389-394.
170. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2009; 28: 237–242.
171. Edde L, Hipolito RB, Hwang FF, Headon DR, Shalwitz RA, Sherman MP. Lactoferrin protects neonatal rats from gut-related systemic infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281(5): G1140–G1150.

172. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romero MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302(13): 1421–1428.
173. Pandita A, Sharma D, Kumar C. Lactoferrin and its role in neonatology: A review article. *J Pediatr Neonatal Care*. 2015; 2(2): 62-71.
174. Scott S, Rogers C, Angelus P, Backstorm C. Effect of necrotizing enterocolitis on urinary epidermal growth factor levels. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 804-807.
175. Siggers JL, Ostergaard MV, Siggers RH, Skovgaard K, Molbak L, Thymann T, et al. Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304: G864-875.
176. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, Lauriti G, Smith VV, Bollini S, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut*. 2014; 63(2): 300-309.
177. Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, Ashmeade TL, Auerbach DA, Hudak ML, et al. Tolerance of simulated amniotic fluid in premature neonates. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1518-1524.
178. Shing R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol*. 2011; 31(3): 176–182.
179. Gephart SM. Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis (TANEC): Evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care*. 2012; 12(4): 232–236.
180. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: Feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol*. 2012; 36: 294-305.
181. Collett, D. *Modelling Binary Data*. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC: London, UK, 2003
182. Hothorn T, Everitt, B.S. *A Handbook of Statistical Analyses Using R*. 3rd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC, 2014.
183. Apéndice C4. En: Klaus MH, Fanaroff AA. *Cuidados del recién nacido de alto riesgo*. 5ª ed. México: McGraw-Hill; 2003. P 622-630.
184. Joint working group of the British Association of Perinatal Medicine and the research unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1992; 67 (10): 1221-1227.

185. Martín FG, Sáenz de Pipaón M, Pérez-Rodríguez J, Jiménez JQ. Risk factors for the development of necrotizing enterocolitis: a case-control study. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013; 6: 311-318.
186. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 69–78.
187. Caplan SM, Julling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical observations and pathophysiology. En: Thureen PJ & Hay WW. *Neonatal nutrition and metabolism.* 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. P. 482-492.
188. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Ped Res.* 2008; 63: 117-123.
189. Crissinger KD. Animal models of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 20: 17–22.
190. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care.* 2011; 11(3): 149-154.
191. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F, Fiancette M, Clementi E, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before/after study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34: 125-130.
192. Fanaro. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(S4): 54–56.
193. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and NEC. *Clin Perinatol.* 2013; 40(1): 1–10.
194. Oh S, Kim E, Neu J. Technologies for the evaluation of enteral feeding readiness in premature infants. En: Polin AR. *Gastroenterology and nutrition. Neonatology questions and controversies.* 2ª ed. New York: Saunders Elsevier; 2012.p.339-347.
195. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 66-71.
196. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after NICU stay. *Clin Perinatol.* 2010;37(1):217-245.
197. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr.* 1992; 120: 947-953.

198. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988; 112: 622-629.
199. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010; 156: 562-567.
200. Goldblum OM, Holzman IR, Fisher SE. Intra-gastric feeding in the neonatal dog. Its effect on intestinal osmolality. *Am J Dis Child*. 1981; 135(7): 631-633.
201. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(2): 166-169.
202. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart update with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003; 3: 13-23.
203. Puntis JW. Nutritional support in the premature newborn. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 192-198.
204. Patole SK, Klerk N. Impact for standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: F147-F151.

## 8.2 Bibliografía ordenada por orden alfabético

Abrahamsson TR, Rautava S, Moore MM, Neu J, Sherman PM. The time for a confirmative necrotizing enterocolitis probiotics prevention. Trial in the extremely low birth weight infant in North America is now! *J Pediatr*. 2014; 165 (2): 389-394. (169)

Allen A, Bell A, Mantle M, Pearson JP. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. *Adv Exp Med Biol*. 1982; 144: 115-133. (58)

Alward CT, Hook JB, Helmrath TA, Mattson JC, Bailie MD. Effects of asphyxia on cardiac output and organ blood flow in the newborn piglet. *Pediat Res*. 1978; 12: 824-827. (29)

Apéndice C4. En: Klaus MH, Fanaroff AA. Cuidados del recién nacido de alto riesgo. 5ª ed. México: McGraw-Hill; 2003. P 622-630. (183)

Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, Turolì D, De Nisi G, Tonetto P, et al: Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants. *J Perinat Med*. 2013; 41(2): 129-131. (139)

## *Bibliografia*

---

- Ashner JL, Deluga KS, Metlay LA, Emmens RW, Hendricks.Munoz KD. Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988; 113: 364-367. (17)
- Azcarate-peril MA, Foster DM, Cadenas MB, Stone MR, Jacobi SK, Stauffer SH, et al. Acute necrotizing enterocolitis of preterm piglets is characterized by dysbiosis of ileal mucosa-associated bacteria. *Gut Microbes*. 2011; 2(4): 234-243. (85)
- Banyasz I, Bokodi G, Vasarhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, et al: Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17: 266-270. (94)
- Barlow B, Sántulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis: the importance of breast milk. *J Pediatr Surg*. 1974; 9(5): 587–595. (74)
- Basuki F, Hadiati DR, Turner T, McDonald S, Hakimi M. Dilute versus full strength formula in exclusively formula-fed preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5 :CD007263. (156)
- Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 432-435. (96)
- 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): 1-7. (10)
- Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Sem Fetal Neonatal Med*. 2011; 16: 145-150. (108)
- Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 529–534. (142)
- Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics*. 1992; 90(5): 689-673. (49)
- Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr*. 1992; 120: 947-953. (197)
- Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vassia C, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013; 89 Suppl 2: S3-6. (138)
- Billard C. De la membrane muqueuse gastro-intestinale, dans l'état sain et dans l'état inflammatoire: recherches d'anatomie pathologique sur les différents aspects sains et morbides que peuvent présenter l'estomac et les intestins. Ollivier M. En: *Traité des*

Maladies des enfans. Nouveau-nés et a la mamelle. 2<sup>a</sup> ed. Paris: Gabon et Cie; 1825. p. 368. (2)

Bjornvad CR, Thymann T, Deutz NE, Burrin DG, Jensen SK, Jensen BB, et al. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction, bacterial proliferation, and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 295: G1092-G1103. (76)

Blakely M I, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 122-126. (20)

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: 984–994. (21)

Bolisetty S, Liu K, Oei J, Wojtulewicz J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1226-1230. (26)

Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low weight infants [abstract]. *Cochrane Database Syst rev.* 2009; 3: CD000504. (154)

Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238–250. (166)

Bucher B, McDuffie LA, Shaikh N, Tarr PI, Warner BB, Hamvas A, et al. Bacterial DNA Content in the intestinal wall from infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(6): 1029–1033. (89)

Bunton GL, Durbin GM, McIntosh N, Shaw DG, Taghizadeh A, Reynolds EO, et al. Necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child.* 1977; 52: 772-777. (44)

Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD000405. (70)

Butel MJ, Ronald N, Hibert A, Popot F, Favre A, Tessedre AC, et al. Clostridial pathogenicity in experimental necrotising enterocolitis in gnotobiotic quails and protective role of bifidobacteria. *J Med Microbiol* 1998;47:391–399. (88)

Caplan SM, Julling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical observations and pathophysiology. En: Thureen PJ & Hay WW. Neonatal nutrition and metabolism. 2<sup>a</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. P. 482-492. (187)

- Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 317–323. (57)
- Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(suppl): 1046S–1051S. (78)
- Celik FÇ, Aygun C, Çetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: 580-584. (145)
- Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N, Akaci O, Ozgur 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. (110)
- Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 1982; 69(2): 209–214. (63)
- Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 69–78. (186)
- Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012; 32: 199-204. (15)
- Cobb BA, Waldemar AC, Ambalavanan N. Gastrical residuals and the relationship to necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004; 113 (1): 50-53. (99)
- Collett, D. *Modelling Binary Data.* 2nd ed. Chapman & Hall/CRC: London, UK, 2003. (181)
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 58-66. (71)
- Crissinger KD. Animal models of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 20: 17–22. (189)
- Dabritz J, Jenke A, Wirth S, Foell D. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2012; 162: 1059-1064. (115)
- De la Cochetière MF, Piloquet H, Des Robert C, Darmaun D, Galmiche JP, Rozé JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of *Clostridium*. *Pediatr Research.* 2004; 56 (3): 366-370. (81)
- Denning PW, Maheshwari A. Necrotizing enterocolitis: Hope on the horizon. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 17-19. (128)

Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010; 125: 921–930. (161)

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(6): 856-859. (124)

Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147: 43-49. (102)

Duffy LC, Zielezny MA, Carrion V, Dryja D, Cummings J, Morin F. Bacterial toxins and enteral feeding of premature infants at risk of necrotizing enterocolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2001; 501: 519-527. (40)

Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988; 112: 622-629. (198)

Eckmann L: Innate immunity and mucosal bacterial interactions in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20: 82-88. (59)

Edde L, Hipolito RB, Hwang FF, Headon DR, Shalwitz RA, Sherman MP. Lactoferrin protects neonatal rats from gut-related systemic infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281(5): G1140–G1150. (171)

Egan EA, Nelson RM, Mantilla G, Eitzman DV. Additional experience with routine use of oral kanamycin prophylaxis for necrotizing enterocolitis in infants under 1,500 grams. *J Pediatr* 1977; 90: 331-332. (67)

Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 4: e54-56. (45)

Enriquez A, Bolisetty S, Patole S, Garvey P, Campbell P. Randomised controlled trial of cisapride in feed intolerance in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79: F110 –F113. (103)

Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore Am, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: Review of state of the art imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2007; 27(2): 285-306. (105)

ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(4): 535-542. (140)

EuroNeoNet Neonatal European Information System. Annual Report for VLGAI & Individual Report for Each Unit Participating in the EuroNeoNet Project. 2013. Disponible en: [www.EuroNeoNet.org](http://www.EuroNeoNet.org); 1-76 (7)

Evennett N, Hall NJ, Pierro A, Eaton, Simon. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(4): 735–740. (117)

Fanaro. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(S4): 54–56. (192)

Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart update with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003; 3: 13-23. (202)

Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny Michael, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birthweight categories. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 1072-1076. (5)

Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008; 32: 100-106. (90)

Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 66-71. (195)

Gephart SM. Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis (TANEC): Evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care.* 2012; 12(4): 232–236. (179)

Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Cresi F, Di Nicola P, Raia M, et al. Donor human milk versus mother's own milk in preterm VLBWIs: a case control study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26(3 Suppl): 19-24. (137)

Goldblum OM, Holzman IR, Fisher SE. Intra-gastric feeding in the neonatal dog. Its effect on intestinal osmolality. *Am J Dis Child.* 1981; 135(7): 631–633. (200)

Goldblum RM, Dill CW, Albrecht TB, Alford ES, Garza C, Goldman AS. Rapid high-temperature treatment of human milk. *J Pediatr.* 1984; 104(3): 380-385. (135)

Gordon PV, Christensen R, Weitkamp J, Maheshwari A, et al. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): Review and opinion. *EJ Neonatol Res.* 2012; 2(4): 145–172. (24)

Gordon PV, Clark R, Swanson JR, Spitzer A. Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol.* 2014; 34: 732–735. (16)

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. (14)

Gordon PV, Young ML, Marshall DD. Focal small bowel perforation: an adverse effect of early postnatal dexamethasone therapy in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2001; 21: 156-160. (23)

Gregory KE, Winston AB, Yamamoto HS, Dawood HY, Fashemi T, Fichorova RN, et al. Urinary intestinal fatty acid binding protein predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2014; 164(6): 1486-1488. (116)

Grylack LJ, Scanlon JW. Oral gentamicin therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. A controlled double-blind trial. *Am J Dis Child.* 1978; 132: 1192-1194. (13)

Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: e137-e142. (56)

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(12): 1149-1151. (125)

Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Human Development.* 2014; 90: 227-230. (146)

Harding D: Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F408-F413. (93)

Henderson G, Craig S, Brocklehurst, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F120–F123. (136)

Henderson TR, Fay TN, Hamosh M. Effect of pasteurization on long chain polyunsaturated fatty acid levels and enzyme activities of human milk. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 876-878. (150)

Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005; 115: 696-703. (8)

## *Bibliografia*

---

- Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano Y, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(5): 524-528. (134)
- Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatric Perinat Epidemiol.* 2006; 20: 498–506. (3)
- Hothorn T, Everitt, B.S. *A Handbook of Statistical Analyses Using R.* 3rd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC, 2014. (182)
- Howard FM, Flynn DM, Bradley JM, Noone P, Szawatkowski M. Outbreak of necrotising enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*. *Lancet.* 1977; 2(8048): 1099-1102. (61)
- Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Ped Res.* 2008; 63: 117-123. (188)
- Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, Harada T, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr.* 1985 Mar; 106(3): 467-471. (55)
- Jain L. Necrotizing enterocolitis prevention: Art or science? *Clin Perinatol.* 2013; 40: 13-15. (127)
- Jilling T, Simon D, Lu J, Meng J, Li D, Schy R, et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J Immunol.* 2006; 177(5): 3273–3282. (79)
- Johnson FE, Crinc DM, Simmons MA, Lilly JR. Association of fatal coxsackie B2 viral infection and necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child.* 1977; 52(10): 802– 804. (62)
- Joint working group of the British Association of Perinatal Medicine and the research unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child.* 1992; 67 (10): 1221-1227. (184)
- Josefsson S, Bunn SK, Domellöf M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 407-413. (113)
- Kastenber ZJ, Sylvester. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 135–148. (126)
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 979–988. (43)

- Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014; 34: 599-605. (84)
- Kim JH. Necrotizing enterocolitis: The road to zero. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 39-44. (69)
- Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birthweight infants. *J Pediatr.* 1982; 100: 440-444. (46)
- Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201. (11)
- Kosloske AM, Ulrich JA. A bacteriologic basis for the clinical presentations of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1980; 5(4): 558–564. (66)
- Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg.* 1994; 29(5): 663-666. (123)
- Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 457–458. (164)
- Kuppala CS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011; 159 (5): 720-725. (72)
- La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: Feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* 2012; 36: 294-305. (180)
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005; 115: 178–181. (163)
- Lebenthal A, Lebenthal E, et al. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(5 Suppl): S3-6. (52)
- Li Y, Lin H, Torrazza RM, Parker L, Talaga E, Neu J. Gastric residual evaluation in preterm neonates: A useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatrics and Neonatology.* 2014; 55: 335-340. (100)
- Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing Enterocolitis. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 291-193. (53)
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: Recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 70-82. (51)
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006; 368(7): 1271-1283. (50)

- Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Pædiatr.* 2005; 94: 386–393. (54)
- Lloyd JR: The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg.* 1969; 4: 77-84. (28)
- Mackie RI, Sgnir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(suppl): 1035S-1045S. (80)
- Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 386–392. (83)
- Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romero MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 302(13): 1421–1428. (172)
- Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: How to identify infants for future novel therapies. *J Clinical Neonat.* 2014; 3(1): 1-9. (121)
- Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 127-137. (160)
- Martín FG, Sáenz de Pipaón M, Pérez-Rodríguez J, Jiménez JQ. Risk factors for the development of necrotizing enterocolitis: a case-control study. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013; 6: 311-318. (185)
- McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J perinatol.* 2011; 31: S61-S67. (143)
- McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereora GR, Stafford PW, Gaynor W, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 106: 1080-1087. (25)
- Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after NICU stay. *Clin Perinatol.* 2010;37(1):217-245. (196)
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrahe L, Morrow AI, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009; 29: 57–62. (132)
- Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C, et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002; 109: 457-459. (101)

- Millar MR, Linton CJ, Cade A, Glancy D, Hall M, Jalal H. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2506–2510. (87)
- Miura S, Fukumura D, Kurose I, Higuchi H, Kimura H, Tsuzuki Y, et al: Roles of ET-1 in endotoxin- induced microcirculatory disturbance in rat small intestine. *Am J Physiol*. 1996; 271: G461-G469. (34)
- Mizrahi A, Barlow O, Berdon WE, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. *J Pediatr*. 1965; 66: 697-705. (42)
- Moonen RM, Paulussen AD, Souren NY, Kessels AG, Rubio-Gozalbo ME, Villamor E. Carbamoyl phosphate synthetase polymorphisms as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2007; 62: 188-190. (95)
- Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care*. 2011; 11(3): 149-154. (190)
- Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD000504. (155)
- 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. (148)
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 16(3): CD001241. (147)
- Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Donald C. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010; 125: 777-785. (73)
- Murguía-Peniche T, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachart S, Ding Z, Neu J. Intestinal mucosal defense system, Part 2. Probiotics and prebiotics. *J Pediatr*. 2013; 162(3 Suppl): S64-71. (168)
- Musemeche CA, Kosloske AM, Bartow SA, Umland ET. Comparative effects of ischemia, bacteria, and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis. *J Pediatr Surg*. 1986; 21(6): 536 –538. (75)
- Naik S, Kelly EJ, Meijer L, Pettersson S, Sanderson IR. Absence of Toll-like receptor 4 explains endotoxin hyporesponsiveness in human intestinal epithelium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 449-453. (92)

## *Bibliografia*

---

- Nankervis CA, Dunaway DJ, Nowicki PT. Determinants of terminal mesenteric artery resistance during the first postnatal month. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: G678–G686. (32)
- Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The Neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 83-91. (38)
- Nankervis CA, Nowivki PT. Role of endothelin-1 in regulation of the postnatal intestinal circulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 278: G367–G375. (31)
- Neu J, Walter A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 255-264. (6)
- Neu, J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014; 106: 289-295. (98)
- Ng PC, Ang IL, Chiu RW, Li K, Lam HS, Wong RP, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest.* 2010; 120: 2989-3000. (111)
- Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem.* 2006; 52: 1181-1189. (112)
- Ng PC. Biomarkers of necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 33-38. (107)
- Nowicki PT, Caniano DA, Hammond S, Giannone PJ, Besner GE, Reber KM, et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2007; 150: 40-45. (37)
- Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, Hammond SB, et al: Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2005; 46: 805- 810. (36)
- Nowicki PT: IL-1 $\beta$  alters hemodynamics in newborn intestine: role of endothelin. *Am J Physiol.* 2006; 291: G404-G413. (35)
- Obladen M. Necrotizing enterocolitis — 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology.* 2009; 96: 203-210. (1)
- Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 904 –908. (104)
- Oh S, Kim E, Neu J. Technologies for the evaluation of enteral feeding readiness in premature infants. En: Polin AR. *Gastroenterology and nutrition. Neonatology questions and controversies.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Saunders Elsevier; 2012.p.339-347. (194)

- Ostertag SG, LaGamma EF, Reisen CE, Ferrentino FL. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1986; 77(3): 275-280. (144)
- Pandita A, Sharma D, Kumar C. Lactoferrin and its role in neonatology: A review article. *J Pediatr Neonatal Care*. 2015; 2(2): 62-71. (173)
- Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis What is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013; 40: 11-25. (158)
- Patole SK, Klerk N. Impact for standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Child fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: F147-F151. (204)
- Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(2): 166-169. (201)
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-521. (82)
- Penderson PV, Hansen FH, Halveg AB, Christiansen ED. Necrotising enterocolitis of the newborn. Is it gas-gangrene of the bowel? *Lancet*. 1976; 2 (7988): 715-716. (60)
- Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F, et al. May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Matern-Fetal Neo M*. 2012; 25: 128-131. (118)
- Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, et al. Necrotising enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur. J.Pediatr*. 1999; 158: 67-70. (41)
- Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics*. 2007; 119: e164-170. (149)
- Porter A. Spontaneous pneumoperitoneum in the newborn; report of a case. *N Engl J Med*. 1956; 254: 694-696. (22)
- Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F, Fiancette M, Clementi E, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before/after study. *J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 34: 125-130. (191)
- Pourcyrous 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. (109)

## *Bibliografía*

---

- Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 11: CD001819. (157)
- Puntis JW. Nutritional support in the premature newborn. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 192-198. (203)
- Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD002971. (141)
- Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and NEC. *Clin Perinatol.* 2013; 40(1): 1–10. (193)
- Resta S, Luby JP, Rosenfeld CR, Siegel JD. Isolation and propagation of a human enteric coronavirus. *Science.* 1985; 229(4717): 978–981. (64)
- Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Int Rev Cytol.* 2001; 209: 241-272. (33)
- Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, Triffon TC, Kogut SJ, Yolken RH, et al. Neo- natal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and pro- spective surveillance during an outbreak. *J Pediatr.* 1988; 112(1): 87–93. (65)
- Sáenz de Pipaón M, Vanbeek R, Quero J, Pérez J, Wattimena JL. Effect of minimal enteral feeding on splanchnic uptake of leucine in the postabsorptive state in preterm infants. *Ped Res.* 2003; 53(2): 281-287. (152)
- Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(suppl): 1028S–1034S. (48)
- Sántulli 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(3): 376 – 387. (30)
- Schanler RJ, Lau C, Hurst N, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 400-406. (130)
- Schullinger J, Mollitt DL, Vinocur CD, Sántulli TV, Driscoll JM. Neonatal necrotizing enterocolitis: survival, management, and complications: a 25- year study. *Am J Dis Child* 1981; 135(7): 612– 614. (39)
- Schwartz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res.* 2003; 54: 393–399. (86)

Scott S, Rogers C, Angelus P, Backstrom C. Effect of necrotizing enterocolitis on urinary epidermal growth factor levels. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 804-807. (174)

Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ, Mollitt DL, Pieper P, Hudak ML, et al. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 453-457. (27)

Sharma R, Hudak NL, Tepas JJ, 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. (97)

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(2): 371-376. (106)

Sharma R, Young C, Neu J. Necrotizing enterocolitis. En: Polin AR. *Gastroenterology and nutrition. Neonatology questions and controversies*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Saunders Elsevier; 2012.p.217-225. (133)

Shing R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol*. 2011; 31(3): 176–182. (178)

Siggers JL, Ostergaard MV, Siggers RH, Skovgaard K, Molbak L, Thymann T, et al. Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304: G864-875. (175)

Sisk PM, Lovelady GA, Dillard RG, Gruber KJ, O`Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2007; 27: 428-433. (131)

Siu YK, Ng PC, Fung SC, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79: F105-F109. (68)

Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C, et al. Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 1552-1559 (9)

Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2009; 28: 237–242. (170)

## *Bibliografía*

---

- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile L, Wright LL, Shankaran S, et al: Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 2001; 344: 95-101. (19)
- Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr.* 1980; 96(3): 447-451. (47)
- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21: 205-218. (4)
- Suárez M, Solís G. Empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Suppl 1): 68-71. (167)
- Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010; 156: 562-567. (199)
- Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, Ashmeade TL, Auerbach DA, Hudak ML, et al. Tolerance of simulated amniotic fluid in premature neonates. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1518-1524. (177)
- Sun XM, Hsueh W: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest.* 1988; 81: 1328- 1331. (91)
- Swanson JR. Necrotizing enterocolitis: is it time for zero tolerance? *J Perinatol.* 2013; 33: 1-2. (129)
- 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(3): 607–612. (122)
- Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217–1231. (165)
- Torrazza MR, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013; 40: 93–108. (77)
- Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants [Abstract]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD000504. (153)
- Uppermana JS, Camerini V, Lugo B, Yotov I, Sullivan J, Rubin J, et al. Mathematical modeling in necrotizing enterocolitis— a new look at an ongoing problem. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 445–453. (120)
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 187-210. (12)

Wang Q, Dong J, Zhu Yimin. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 241–248. (162)

Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial. *Pediatrics.* 2004; 114(6): 1649-1657. (18)

Wiswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 20: 1-11. (151)

Wu F, Zhanh S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, et al: Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. 2010; 16(10): 1729–1738. (119)

Wu S, Caplan M, Lin H. Necrotizing Enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatrics and Neonatology.* 2012 ;53: 158-163. (159)

Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F, Lauriti G, Smith VV, Bollini S, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut.* 2014; 63(2): 300-309. (176)

Zoppelli L, Güttel C, Bittrich HJ, Andrée C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology.* 2012; 102: 68-74. (114)



## 9. ANEXO I: DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

A continuación se describen pormenorizadamente las características de los casos: somatometría y clasificación, características clínicas y radiológicas, clasificación de ECN, tratamiento y evolución (tablas 43-49).

Nº de CASO	Sexo	EG (sem)	Somatometría al ingreso			Clasificación RN
			PN (g)	LN (g)	PCN (g)	
1	mujer	29	1090	37,0	26,0	AEG
2	varón	30	1650	41,0	28,0	AEG
3	mujer	24	628	31,0	22,0	AEG
4	mujer	29	590	32,0	23,5	PEG armónico
5	varón	24	678	31,5	23,5	AEG
6	mujer	26	797	36,0	23,5	AEG
7	varón	30	920	37,5	26,5	PEG disarmónico
8	varón	32	1290	39,0	27,5	AEG
9	varón	31	1640	42,0	31,0	AEG
10	mujer	31	1400	39,0	28,0	AEG
11	mujer	24	603	38,5	21,0	AEG
12	varón	30	1500	40,0	28,0	AEG
13	varón	23	634	29,0	21,0	AEG
14	varón	34	1335	40,5	29,5	PEG disarmónico
15	varón	32	1153	37,0	27,5	PEG armónico
16	varón	26	890	35,0	24,2	AEG
17	mujer	29	1200	39,0	28,5	AEG
18	varón	30	1449	40,0	28,0	AEG
19	mujer	31	1837	45,0	29,5	AEG

**Tabla 43.** Descripción de los casos. Somatometría al nacimiento y clasificación.

Nº de CASO	Sexo	EG (sem)	Somatometría al ingreso			Clasificación RN
			PN (g)	LN (g)	PCN (g)	
20	varón	31	1750	43,5	33,0	AEG
21	varón	33	2280	47,0	31,0	AEG
22	varón	30	1400	40,0	27,0	AEG
23	mujer	28	950	36,0	27,0	AEG
24	varón	31	1700	42,0	29,0	AEG
25	mujer	29	1270	40,5	26,0	AEG
26	varón	23	602	31,0	22,0	AEG
27	mujer	27	575	30,0	22,0	AEG
28	varón	26	940	36,0	25,0	AEG
29	varón	23	610	32,0	21,0	PEG armónico
30	mujer	26	500	29,0	21,0	PEG armónico
31	mujer	36	2580	46,5	32,0	AEG
32	varón	30	926	34,5	27,0	PEG armónico
33	varón	31	1942	45,0	30,0	AEG
34	varón	36	2540	47,0	34,5	AEG
35	varón	31	816	36,5	24,0	PEG disarmónico
36	varón	28	1245	40,5	26,0	AEG
37	mujer	27	900	35,0	24,5	AEG
38	varón	32	1822	43,5	31,0	AEG

**Tabla 43 (cont.).** Descripción de los casos. Somatometría al nacimiento y clasificación.

EG, edad gestacional; PN, peso al nacimiento; LN, longitud al nacimiento; PCN, perímetro cefálico al nacimiento; AEG, adecuado para la edad gestacional; PEG, pequeño para la edad gestacional.

Nº de CASO	Acidosis al diagnóstico <sup>1</sup>	Trombopenia al diagnóstico <sup>2</sup>	Asistencia ventilatoria más agresiva	Duración total NP (días totales)	Uso de fármacos de acción vascular <sup>3</sup>
1	a.mixta	sí	VMC	15	no
2	a.mixta	no	VMC	76	sí
3	a.mixta	sí	VMC	9	sí
4	no	sí	VMC	69	no
5	no	sí	VMC	119	sí
6	a.mixta	no	VMC	17	no
7	no	no	VAFO	48	sí
8	no	no	no	11	no
9	a.metabólica	no	VMC	48	no
10	a.metabólica	no	VMC	74	no
11	no	sí	VAFO	15	sí
12	a.metabólica	no	VMC	65	sí
13	no	no	VAFO	16	sí
14	a.metabólica	sí	VMC	28	no
15	a.mixta	sí	VMC	42	no
16	a.mixta	no	VMC	46	no
17	no	no	CPAP	12	no
18	no	no	no	5	no
19	a.metabólica	no	VMC	15	no

**Tabla 44.** Descripción de los casos. Características clínicas I.

VMC, ventilación mecánica convencional; CPAP, presión positiva constante en vía aérea; VAFO, ventilación alta frecuencia oscilatoria; \* valor perdido; <sup>1</sup>Exceso de bases <-5; Exceso de bases < -5 y PCO<sub>2</sub> >45 mmHg; <sup>2</sup> tomado de: Klaus & Fanaroff. <sup>183</sup> Uso de dopamina y/o adrenalina.

Nº de CASO	Acidosis al diagnóstico <sup>1</sup>	Trombopenia al diagnóstico <sup>2</sup>	Asistencia ventilatoria más agresiva	Duración total NP	Uso de fármacos de acción vascular <sup>3</sup>
20	no	no	VMC	25	no
21	a.metabólica	no	VMC	15	no
22	no	no	CPAP	44	no
23	a.mixta	no	VMC	82	no
24	no	no	no	11	no
25	no	no	VMC	57	no
26	a.metabólica	sí	VMC	7	sí
27	a.mixta	sí	VMC	29	sí
28	no	no	VMC	50	sí
29	no	sí	VAFO	19	sí
30	no	sí	VMC	54	sí
31	*	sí	no	9	no
32	no	no	VAFO	180	sí
33	no	no	no	3	no
34	a.metabólica	no	CPAP	7	no
35	a.metabólica	no	VMC	9	no
36	no	sí	CPAP	9	sí
37	a.mixta	sí	VMC	8	no
38	no	no	CPAP	9	no

**Tabla 44 (cont.).** Descripción de los casos. Características clínicas I.

VMC, ventilación mecánica convencional; CPAP, presión positiva constante en vía aérea; VAFO, ventilación alta frecuencia oscilatoria; \* valor perdido; <sup>1</sup> Exceso de bases <-5; Exceso de bases < -5 y PCO<sub>2</sub> >45 mmHg; tomado de: Klaus & Fanaroff .<sup>183</sup> Uso de dopamina y/o adrenalina.

Nº de CASO	Concentrado de hematíes			Plaquetas		Plasma	
	Nº <sup>1</sup>	Nº <sup>2</sup>	Decalaje <sup>3</sup>	Nº <sup>1</sup>	Decalaje <sup>3</sup>	Nº <sup>1</sup>	Decalaje <sup>3</sup>
1	2	0	0	0	0	0	0
2	10	0	0	12	0	3	0
3	6	5	1	1	5	0	2
4	25	8	15	16	14	2	0
5	17	6	8	11	25	1	30
6	8	3	7	3	0	4	2
7	8	2	19	0	25	0	0
8	2	0	0	0	0	0	0
9	4	0	0	0	0	0	0
10	8	0	0	6	0	3	0
11	11	7	4	3	0	0	12
12	14	0	0	5	0	3	0
13	15	12	1	3	1	2	0
14	5	0	0	4	0	5	0
15	6	0	0	0	0	0	0
16	11	2	7	6	0	4	0
17	4	2	25	0	0	0	0
18	2	0	0	0	0	0	0
19	4	0	0	3	0	2	0

**Tabla 45.** Descripción de los casos. Características clínicas II. Necesidad transfusional.

<sup>1</sup> Nº: número de transfusiones totales recibidas; <sup>2</sup> Nº de transfusiones recibidas antes del diagnóstico de ECN; <sup>3</sup>Decalaje: horas de vida transcurridas entre la última transfusión y el diagnóstico de ECN. <sup>4</sup> Nº de transfusiones recibidas después del diagnóstico de ECN.

Nº de CASO	Concentrado de hematíes			Plaquetas		Plasma	
	Nº <sup>1</sup>	Nº <sup>2</sup>	Decalaje <sup>3</sup>	Nº <sup>4</sup>	Decalaje <sup>3</sup>	Nº <sup>4</sup>	Decalaje <sup>3</sup>
20	3	0	0	0	0	1	0
21	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0
23	7	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0
25	12	0	0	6	0	6	0
26	11	7	1	2	3	0	7
27	11	1	1	0	0	0	1
28	16	4	3	8	0	5	0
29	10	9	1	0	0	2	16
30	21	8	1	7	5	2	18
31	0	0	0	0	0	0	0
32	24	4	16	0	0	5	0
33	2	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	1	0
35	2	0	0	0	0	0	0
36	1	0	0	0	0	0	0
37	5	5	4	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 45 (cont.).** Descripción de los casos. Características clínicas II. Necesidad transfusional.

<sup>1</sup> Nº: número de transfusiones totales recibidas; <sup>2</sup> Nº de transfusiones recibidas antes del diagnóstico de ECN; <sup>3</sup>Decalaje: horas de vida transcurridas entre la última transfusión y el diagnóstico de ECN. <sup>4</sup> Nº de transfusiones recibidas después del diagnóstico de ECN.

Nº de CASO	Distensión de asas	Ascitis	Edema de pared	Asas tubulares	Gas en porta	Neumatosis	Neumoperitoneo
1	no	sí	no	sí	no	no	no
2	moderada	no	sí	no	no	no	no
3	no	sí	no	sí	sí	no	no
4	grave	no	sí	no	no	no	no
5	moderada	no	sí	sí	no	submucosa	no
6	moderada	no	sí	sí	no	subserosa	no
7	moderada	no	sí	sí	no	submucosa y subserosa	no
8	leve	sí	sí	no	no	no	no
9	leve	no	sí	sí	no	submucosa	no
10	grave	no	sí	no	no	no	no
11	no	sí	no	no	no	no	no
12	grave	no	no	sí	sí	submucosa	sí
13	no	Sí	no	no	no	no	no
14	grave	no	sí	no	no	submucosa y subserosa	no
15	grave	no	sí	no	no	subserosa	no
16	moderada	no	sí	no	no	no	no
17	leve	no	sí	sí	no	no	no
18	leve	no	sí	no	no	no	no
19	leve	no	sí	sí	no	subserosa	no

**Tabla 46.** Descripción de los casos. Características clínicas III. Diagnóstico radiológico.

Nº de CASO	Distensión de asas	Ascitis	Edema de pared	Asas tubulares	Gas en porta	Neumatosis	Neumoperitoneo
20	moderada	no	sí	no	no	submucosa y subserosa	no
21	grave	no	sí	sí	no	submucosa y subserosa	no
22	no	sí	no	sí	no	no	no
23	grave	no	sí	no	no	subserosa	no
24	grave	no	sí	no	no	no	no
25	no	sí	no	no	no	no	no
26	moderada	no	sí	no	no	submucosa	no
27	grave	no	sí	no	no	no	no
28	leve	sí	sí	sí	no	no	no
29	no	sí	no	sí	no	no	no
30	leve	sí	no	sí	no	no	no
31	no	no	no	sí	no	no	no
32	moderada	no	sí	no	no	submucosa y subserosa	no
33	moderada	no	sí	no	no	no	no
34	moderada	sí	sí	sí	no	submucosa	no
35	leve	sí	sí	sí	no	submucosa	no
36	*	*	*	*	*	*	*
37	leve	no	sí	no	no	submucosa	no
38	*	*	*	*	*	*	*

**Tabla 46 (cont.).** Descripción de los casos. Características clínicas III. Diagnóstico radiológico.

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Clasificación de Bell modificada	IIB	IIA	IIB	IIA						
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	IIA	IIIB	IIA	IIB	IIB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	IIB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
	31	32	33	34	35	36	37	38		
	IIA	IIA	IIA	IIB	IIB	IIB	IIB	IIA		

**Tabla 47.** Clasificación de las ECN.

Nº de CASO	Tipo de tratamiento	Decalaje drenaje/intervención (horas)	Nº de intervenciones
1	médico		
2	médico + quirúrgico		4
3	médico		
4	médico + drenaje + quirúrgico	4	1
5	médico + quirúrgico		2
6	médico + drenaje	4	
7	médico + drenaje + quirúrgico	72	1
8	médico		
9	médico		
10	médico + drenaje + quirúrgico	18	2
11	médico		
12	médico + drenaje + quirúrgico	12	3
13	médico		
14	médico + drenaje + quirúrgico	12	1
15	médico + quirúrgico		1
16	médico + drenaje + quirúrgico	36	3
17	médico		
18	médico		
19	médico + quirúrgico		1

**Tabla 48.** Descripción de los casos. Tratamiento.

Nº de CASO	Tipo de tratamiento	Decalaje drenaje/intervención (días)	Nº de intervenciones
20	médico + drenaje + quirúrgico	52	2
21	médico + drenaje + quirúrgico	32	1
22	médico		
23	médico + drenaje + quirúrgico	22	3
24	médico		
25	médico + drenaje + quirúrgico	9	1
26	médico + drenaje	2	
27	médico		
28	médico + drenaje + quirúrgico	20	2
29	médico + drenaje	4	
30	médico + drenaje + quirúrgico	10	*
31	médico		
32	médico + quirúrgico		7
33	médico		
34	médico + drenaje	24	
35	médico		
36	médico		
37	médico		
38	médico		

**Tabla 48 (cont.).** Descripción de los casos. Tratamiento (cont.).

Nº de CASO	Destino	EC (días)	EPM (sem)	Somatometría		
				P (g)	L (cm)	PC (cm)
1	domicilio	58	37	2110	42	30
2	domicilio	109	40	3684	52	34
3	exitus	9	25	656	31	32
4	domicilio	129	49 días <sup>1</sup>	2364	43	34
5	exitus	337	28 días <sup>1</sup>	4800	*	*
6	exitus	34	31	1016	38	26
7	otro hospital	108	28 días <sup>1</sup>	2330	46	34
8	domicilio	62	40	2343	45	34
9	domicilio	74	40	2720	49	34
10	domicilio	148	7 días <sup>1</sup>	3440	54	36
11	exitus	16	26	584	39	21
12	domicilio	151	40	4180	55	36
13	exitus	19	26	605	29	21
14	domicilio	105	56 días <sup>1</sup>	¿*	55	39
15	domicilio	91	40	¿*	46	35
16	domicilio	135	28 días <sup>1</sup>	3760	54	38
17	domicilio	49	36	2195	42	32
18	domicilio	56	21 días <sup>1</sup>	2910	49	36
19	domicilio	56	39	2726	47	34

**Tabla 49.** Características al alta.

EC, edad cronológica; EPM, edad postmenstrual (EPM); EC, <sup>1</sup> realmente es edad corregida: nº de días a partir de la semana 40. \* valor perdido.

Nº de CASO	Destino	EC (días)	EPM (sem)	Somatometría		
				P (g)	L (cm)	PC (cm)
20	domicilio	54	39	2760	48	34
21	domicilio	98	49 días <sup>1</sup>	4509	57	40
22	domicilio	57	38	2709	47	33
23	domicilio	96	14 días <sup>1</sup>	2260	44	33
24	domicilio	30	35	2083	47	32
25	domicilio	77	40	2764	48	34
26	exitus	21	26	868	34	23
27	domicilio	76	37	2190	40	32
28	exitus	124	21 días <sup>1</sup>	3050	50	34
29	domicilio	21	26	755	33	22
30	domicilio	118	14 días <sup>1</sup>	2320	42	33
31	domicilio	17	38	2710	48	32
32	domicilio	226	154 días <sup>1</sup>	5060	59	43
33	domicilio	33	39	2310	43	34
34	domicilio	28	40	2840	47	36
35	domicilio	42	35	2574	48	32
36	domicilio	58	36	2374	44	34
37	exitus	9	29	867	35	25
38	domicilio	26	35	2130	45	32

**Tabla 49 (cont.).** Características al alta (continuación).

EC, edad cronológica; EPM, edad postmenstrual (EPM); EC, <sup>1</sup> realmente es edad corregida: nº de días a partir de la semana 40. \* valor perdido.



## 10. ANEXO II. NOTAS A LAS TABLAS

A continuación se refieren una serie de aclaraciones sobre los datos perdidos. A cada elemento de la muestra se le ha asignado un número interno del 1-485 (1-38 casos, 39-76 controles y 77-485 resto de la muestra).

### Tablas 8 y 9:

No constan LN ni PCN, por lo tanto tampoco se pueden clasificar atendiendo a la somatometría:

- 128: EG 35 sem., estancia hospitalaria 1 día (destino maternidad); PN 2440: probablemente EG >35 sem.
- 219: EG 24 sem., exitus a 3<sup>er</sup> día de vida, PN 645 g.
- 63: EG 25 sem., exitus a 8<sup>vo</sup> día de vida, PN 720g.
- 323: EG 36 sem., estancia hospitalaria 1 día de vida (destino maternidad), PN 3090g.

### Tabla 10:

- Sexo:
  - 107: EG 35 sem. , días de estancia <1, únicamente consta la identificación materna.

- Uso de cualquier antibiótico materno: Todos nacidos en el Hospital Clínico de Valencia (HCUV) excepto lo que se señalan que procedieron de otro hospital.
  - 172: 30 sem.
  - 173: 32 sem.
  - 15: 32 sem . Otro hospital
  - 193: 31 sem.
  - 200: 36 sem.
  - 16: 26 sem.
  - 56: 26 sem. Otro hospital
  - 237: 34 sem.
  - 310: 30 sem.
  - 318: 35 sem.
  - 322: 36 sem.
  - 323: 36 sem.
  - 325: 33 sem.
  - 341: 35 sem.
  - 342: 35 sem.
  - 343: 36 sem.
  - 344: 29 sem.
  - 367: 35 sem.
  - 384: 35 sem.

- 99: 35 sem.
  - 100: 35 sem.
  - 108: 35 sem.
  - 111: 31 sem.
  - 112: 31 sem.
  - 129: 27 sem.
  - 139: 34 sem.
  - 141: 35 sem.
  - 150: 30 sem.
  - 387: 30 sem.
  - 400: 32 sem.
  - 402: 26 sem.
  - 403: 26 sem.
  - 465: 34 sem.
  - 473: 35 sem.
- Uso de amoxicilina-clavulánico materno: Todos los anteriores más:
- 60: 34 sem. HCUV.
  - 62: 23 sem. HCUV.
  - 26: 23 sem. HCUV.
- Uso de corticoides prenatales:
- 121: 33 sem. HCUV.
  - 195: 33 sem. HCUV.
  - 274: 36 sem. HCUV.
  - 416: 35 sem. HCUV.
  - 445: 36 sem. HCUV.
  - 344: 29 sem. HCUV.
- Tabla 11:**
- Apgar ≤5 al primer y al quinto minuto:
- 104: 28 sem. Otro hospital.
  - 201: 25 sem. Otro hospital.
  - 330: 28 sem. Otro hospital.
  - 452: 33 sem. Otro hospital.
  - 30: 26 sem. HCUV.
  - 8: 32 sem. HCUV.
  - 304: 25 sem. HCUV.
  - 403: 26 sem. HCUV.
  - pH de cordón:
    - 77: 28 sem. Otro hospital.
    - 78: 28 sem. Otro hospital.
    - 81: 33 sem. HCUV.
    - 88: 28 sem. Otro hospital.
    - 99: 35 sem. Otro hospital.
    - 100: 35 sem. Otro hospital.
    - 103: 31 sem. HCUV.
    - 104: 28 sem. Otro hospital.
    - 2: 30 sem. Otro hospital.
    - 121: 33 sem. Otro hospital.
    - 122: 36 sem. HCUV.
    - 3: 24 sem. Otro hospital.
    - 129: 27 sem. Otro hospital.
    - 4: 29 sem. HCUV.
    - 5: 24 sem. HCUV.
    - 135: 30 sem. HCUV.
    - 141: 35 sem. HCUV.
    - 45: 30 sem. HCUV.
    - 147: 30 sem. HCUV.
    - 7: 30 sem. HCUV.
    - 8: 32 sem. HCUV.
    - 46: 29 sem. Otro hospital.
    - 47: 24 sem. HCUV.
    - 150: 30 sem. HCUV.

- 152: 35 sem. Otro hospital.
- 9: 31 sem. HCUV.
- 160: 33 sem. HCUV.
- 164: 35 sem. Otro hospital.
- 11: 24 sem. HCUV.
- 13: 23 sem. HCUV.
- 51: 30 sem. HCUV.
- 181: 30 sem. Otro hospital.
- 182: 36 sem. HCUV.
- 186: 27 sem. HCUV.
- 189: 33 sem. HCUV.
- 196: 28 sem. HCUV.
- 199: 32 sem. HCUV.
- 201: 25 sem. Otro hospital.
- 215: 34 sem. HCUV.
- 56: 26 sem. Otro hospital.
- 212: 32 sem. HCUV.
- 631061: 32 sem. HCUV.
- 217: 34 sem. Otro hospital.
- 219: 24 sem. HCUV.
- 59: 30 sem. HCUV.
- 223: 32 sem. HCUV.
- 225: 35 sem. HCUV.
- 229: 34 sem. HCUV.
- 62: 23 sem. HCUV.
- 26: 23 sem. HCUV.
- 27: 27 sem. Otro hospital.
- 232: 25 sem. HCUV.
- 63: 25 sem. HCUV.
- 233: 28 sem. Otro hospital.
- 235: 36 sem. Otro hospital.
- 67: 26 sem. Otro hospital.
- 245: 36 sem. Otro hospital.
- 249: 24 sem. HCUV.
- 250: 34 sem. HCUV.
- 259: 32 sem. Otro hospital.
- 70: 29 sem. Otro hospital.
- 30: 26 sem. HCUV.
- 261: 30 sem. HCUV.
- 268: 33 sem. HCUV.
- 270: 28 sem. HCUV.
- 271: 32 sem. HCUV.
- 280: 34 sem. HCUV.
- 293: 34 sem. HCUV.
- 33: 31 sem. HCUV.
- 296: 34 sem. HCUV.
- 35: 31 sem. Otro hospital.
- 302: 34 sem. HCUV.
- 305: 30 sem. HCUV.
- 307: 29 sem. HCUV.
- 314: 34 sem. HCUV.
- 315: 34 sem. Otro hospital.
- 316: 34 sem Otro hospital.
- 324: 25 sem. HCUV.
- 330: 28 sem. Otro hospital.
- 331: 27 sem. HCUV.
- 350: 34 sem. Otro hospital.
- 352: 29 sem. HCUV.
- 357: 30 sem. HCUV.
- 363: 34 sem. HCUV.
- 364: 34 sem. HCUV.
- 368: 29 sem. HCUV.
- 369: 29 sem. HCUV.
- 371: 26 sem. HCUV.

- 372: 28 sem. HCUV.
- 375: 35 sem. HCUV.
- 376: 36 sem. HCUV.
- 385: 36 sem. HCUV.
- 387: 30 sem. HCUV.
- 394: 36 sem. HCUV.
- 404: 35 sem. HCUV.
- 406: 27 sem. HCUV.
- 407: 34 sem. HCUV.
- 410: 35 sem. Otro hospital.
- 37: 27 sem. HCUV.
- 75: 27 sem. HCUV.
- 431: 30 sem. HCUV.
- 434: 33 sem. HCUV.
- 438: 25 sem. HCUV.
- 449: 27 sem. HCUV.
- 450: 30 sem. HCUV.
- 452: 33 sem. Otro hospital.
- 460: 28 sem. HCUV.
- 464: 35 sem. HCUV.
- 465: 34 sem. HCUV.
- 467: 27 sem. Otro hospital.
- 471: 26 sem. Otro hospital.
- 472: 35 sem. Otro hospital.
- EAB al ingreso: (todos nacidos en el HCUV).
- 115: 36 sem.
- 284: 35 sem.
- 384: 35 sem.
- 399: 35 sem.
- 79: 36 sem.
- 92: 35 sem.
- 93: 35 sem.
- 98: 35 sem.
- 102: 36 sem.
- 106: 35 sem.
- 107: 35 sem.
- 125: 34 sem.
- 126: 33 sem.
- 128: 35 sem.
- 132: 35 sem.
- 133: 36 sem.
- 138: 35 sem.
- 139: 34 sem.
- 143: 34 sem.
- 148: 35 sem.
- 152: 34 sem.
- 156: 35 sem.
- 158: 35 sem.
- 166: 36 sem.
- 168: 34 sem.
- 174: 35 sem.
- 185: 34 sem.
- 194: 34 sem.
- 195: 33 sem.
- 200: 36 sem.
- 204: 34 sem.
- 208: 34 sem.
- 21: 33 sem.
- 225: 36 sem.
- 236: 35 sem.
- 238: 33 sem.
- 244: 34 sem.
- 253: 35 sem.

- 257: 34 sem.
- 258: 34 sem.
- 275: 36 sem.
- 276: 36 sem.
- 282: 33 sem.
- 285: 36 sem.
- 286: 36 sem.
- 289: 35 sem.
- 295: 34 sem.
- 301: 34 sem.
- 318: 35 sem.
- 319: 35 sem.
- 321: 34 sem.
- 329: 36 sem.
- 347: 36 sem.
- 348: 36 sem.
- 351: 34 sem.
- 355: 35 sem.
- 362: 36 sem.
- 366: 34 sem.
- 377: 33 sem.
- 380: 36 sem.
- 381: 36 sem.
- 386: 33 sem.
- 395: 34 sem.
- 396: 34 sem.
- 405: 36 sem.
- 409: 34 sem.
- 417: 36 sem.
- 424: 35 sem.
- 428: 34 sem.
- 441: 35 sem.
- 442: 35 sem.
- 455: 34 sem.
- 458: 36 sem.
- 462: 35 sem.
- 466: 35 sem.
- 477: 34 sem.
- 483: 34 sem.
- 99: 35 sem.
- 151: 35 sem.
- 182: 36 sem.
- 228: 35 sem.
- 261: 30 sem.
- 280: 34 sem.
- 293: 34 sem.
- 33: 31 sem.
- 376: 36 sem.
- 385: 36 sem.
- 434: 33 sem.
- 464: 35 sem.
- Glucemia al ingreso: (todos nacidos en otro hospital excepto los que se especifican que nacieron en el HCUV).
  - 367: 35 sem. HCUV.
  - 46: 29 sem.
  - 201: 25 sem.
  - 218: 35 sem.
  - 181: 30 sem.
  - 70: 29 sem.
  - 459: 34 sem. HCUV.
  - 164: 35 sem.
  - 259: 32 sem.

- 79: 36 sem. HCUV.
- 151: 35 sem.
- 182: 36 sem.
- 385: 36 sem. HCUV.
- Hematocrito al ingreso: (todos nacidos en el HCUV).
  - 140: 35 sem.
  - 115: 36 sem.
  - 286: 36 sem.
  - 468: 36 sem.
  - 69: 36 sem.
  - 472: 35 sem.
  - 480: 34 sem.
  - 342: 35 sem.
  - 302: 34 sem.
  - 384: 35 sem.
  - 106: 35 sem.
  - 107: 35 sem.
  - 132: 35 sem.
  - 152: 34 sem.
  - 156: 35 sem.
  - 285: 36 sem.
  - 321: 34 sem.
  - 424: 35 sem.
  - 466: 35 sem.
  - 99: 35 sem.
  - 459: 34 sem.
  - 385: 36 sem.
- Presión arterial (PA) al ingreso: (todos nacidos en otro hospital

excepto los que se especifican que nacieron en el HCUV).

- 73: 31 sem.
- 261: 30 sem. HCUV.
- 56: 26 sem.
- 467: 27 sem.
- 471: 26 sem.
- 410: 35 sem.
- 164: 35 sem.
- 259: 32 sem.
- 151: 35 sem.
- 322: 36 semanas. HCUV.
- 181: 30 sem.
- 385: 36 sem. HCUV.
- 56: 26 sem.

**Tabla 15:**

- Porcentaje (%) de pérdida de peso: (todos fueron dados de alta a su domicilio).
  - 336: 36 sem. 2 días de estancia.
  - 468: 36 sem. 2 días de estancia.
  - 106: 35 sem. 1 día de estancia.
  - 107: 35 sem. 1 día de estancia.
  - 128: 35 sem. 1 día de estancia.
  - 132: 35 sem. 2 días de estancia.
  - 133: 36 sem. 1 día de estancia.
  - 323: 36 sem. 1 día de estancia.
  - 433: 35 sem. 1 día de estancia.
  - 151: 35 sem. 5 días de estancia.
  - 472: 35 sem. 1 día de estancia.

- Día de la primera deposición: se han considerado valores perdidos todos aquellos casos en los que en la base de datos no consta y también aquellos en los que se desconoce el día de la primera deposición por los siguientes motivos: haber venido de otro hospital y no constar en el informe, por haber fallecido antes de deponer o por haber sido dado de alta antes de deponer.

- 155: 29 sem. HCUV. No consta nada.
- 127: 27 sem. HCUV. No consta nada.
- 107: 35 sem. HCUV. No consta nada.
- 314: 34 sem. HCUV. No consta nada.
- 315: 34 sem. Viene de otro hospital.
- 151: 35 sem. Exitus.
- 63: 25 sem. Exitus .
- 219: 24 sem. Exitus.
- 133: 36 sem. HCUV. 1 día de estancia.
- 472: 35 sem. HCUV. 1 día de estancia.

**Tabla 16:**

- Existencia de cualquier tipo de alimentación, AT y AN: en todas estas variables existe en la base de datos un caso perdido.
  - 459: 34 sem., nacido en el HCUV. Alta a los 5 días a su domicilio.

**Tablas 19 y 20:**

- Existe un control en el que no consta la LN ni el PCN:
  - 63: 25 sem. 720 g. Exitus.

**Tabla 21:**

- Uso de cualquier antibiótico materno:
  - 15 (caso): 32 sem . Otro hospital.
  - 16 (caso 26 sem. HCUV.
  - 56 (control): 26 sem. Otro hospital.
- Uso de amoxicilina-clavulánico materno: Todos los anteriores más:
  - 26 (caso): 23 sem. HCUV.
  - 60 (control): 34 sem. HCUV.
  - 62(control): 23 sem. HCUV.

**Tabla 24:**

- Apgar ≤5 al primer y al quinto minuto:
  - 8 (caso): 32 sem. HCUV.
  - 30(caso): 26 sem. HCUV.
- pH de cordón: Son todos casos.
  - 2: 30 sem. Otro hospital.
  - 3: 24 sem. Otro hospital.
  - 4: 29 sem. HCUV.
  - 5: 24 sem. HCUV.
  - 7: 30 sem. HCUV.
  - 8: 32 sem. HCUV.
  - 9: 31 sem. HCUV.
  - 11: 24 sem. HCUV.

- 13: 23 sem. HCUV.
- 26: 23 sem. HCUV.
- 27: 27 sem. Otro hospital.
- 30: 26 sem. HCUV.
- 33: 31 sem. HCUV.
- 35: 31 sem. Otro hospital.
- 37: 27 sem. HCUV.
- Equilibrio ácido básico (EAB) al ingreso: (los dos son casos nacidos en el HCUV).
  - 21: 33 sem.
  - 33: 31 sem.
- Glucemia al ingreso: (los dos controles nacidos en otro hospital).
  - 29: 29 sem.
  - 70: 29 sem.
- Hematocrito al ingreso:
  - 69 (control): 36 sem. HCUV
- PA al ingreso: (los dos son controles nacidos en otro hospital).
  - 73: 31 sem.
  - 56: 26 sem.
- **Tabla 28:**
- Porcentaje (%) de pérdida de peso: los niños que no pierden peso, para calcular el esta variable se consideran valores perdidos:
  - 6 (caso): 26 sem. AEG. Exitus.
- 7 (caso): 30 sem. PEG disarmónico que sobrevive.
- 30 (caso): 26 sem. PEG armónico que sobrevive.
- 66 (control): 24 sem. AEG que sobrevive.
- 67 (control): 26 sem. AEG que sobrevive.
- 71 (control): 30 sem. AEG que sobrevive.
- 74 (control): 31 sem. AEG que sobrevive.
- Día en alcanzar el PN: Aparte de los niños mencionados anteriormente que al no perder peso no están contabilizados en el día en alcanzar el peso al nacimiento existen otros niños que no llegan a alcanzarlo por distintos motivos:
  - 13 (caso): 23 sem. Exitus.
  - 37 (caso): 27 sem. Exitus. HCUV.
  - 9 (caso): 31 sem. Alta domiciliaria. HCUV. Pérdida de un 6%; día en alcanzar P, no consta.
  - 63 (control): 25 sem. Exitus.
- Duración de la NP (días): en los casos, existen 10 niños que de entrada no llevaron nutrición parenteral pero que tras la ECN sí que llevaron. Esto no ocurre en ningún control. Todos nacieron en el

Hospital clínico, y las edades gestacionales están comprendidas entre 30 y 33 semanas, los peso entre 1290 y 2580 g.

- 8: 32 sem., 1290 g.
- 14: 34 sem., 1335 g.
- 18: 30 sem., 1449 g.
- 19: 31 sem., 1837 g.
- 20: 31 sem., 1750 g.
- 21: 33 sem., 2280 g.
- 31: 36 sem., 1580 g.
- 33: 31 sem., 1942 g.
- 34: 36 sem., 2540 g.
- 38: 32 sem, 1822 g.

**Tabla 29:**

- Horas de vida de inicio de cualquier tipo de alimentación:

- Todos los niños han tomado algún tipo de alimentación durante su ingreso.

- Horas de vida de inicio de AT:

- Existen 9 casos que no han tomado AT, directamente han tomado AN. Su EG está comprendida entre 30 y 36 semanas y su PN entre 1335 y 2580 g:
- 2: 30 sem, 1650 g.
- 14: 34 sem, 1335 g.
- 18: 30 sem, 1837 g.
- 19: 31 sem, 1837 g.
- 21: 33 sem, 2280 g.

- 31: 36 sem, 2580 g.
- 33: 31 sem, 1942 g.
- 34: 36 sem, 2540 g.
- 36: 28 sem, 1245 g.

· Existen 7 controles que no han tomado AT, directamente han tomado AN. Su EG está comprendida entre 30 y 36 semanas y su PN entre 1567 y 2195 g:

- 41: 32 sem, 1750 g.
- 51: 30 sem, 1567 g.
- 52: 34 sem, 2130 g.
- 48: 32 sem, 1920 g.
- 58: 33 sem, 1600 g.
- 64: 36 sem., 1790 g.
- 69: 36 sem, 2195 g.

- Horas de vida de inicio AN:

- Existen 5 casos que fallecen antes de iniciar AN; su edad gestacional está comprendida entre las 23 y 24 semanas y su peso entre 602 y 634 g:
- 3: 24 sem, 628 g.
- 11: 24 sem, 603 g.
- 13: 23 sem, 634 g.
- 26: 23 sem, 602 g.
- 29: 23 sem, 610 g.
- Existen 2 controles que fallecen antes de iniciar AN; control nº62 de 26 semanas de EG y 495 g de PN y el nº 63 de 25 semanas de EG y 720 g de PN.

**Tabla 31:**

Hay que tener en cuenta que el porcentaje que falta son los niños que no han llegado a tomar AT o AN (comentados en la anterior nota).

**Tabla 39:**

- Hipoglucemia, hiperglucemia y valor medio de la glucemia en los días [4,-2]:

- Todos nacidos en el HCUV.
  - 18 (caso): 30 sem.
  - 19 (caso): 31 sem.
  - 62 (control): 23 sem. Exitus.
  - 54 (control): 31 sem.
  - 49 (control): 31 sem.

- 45 (control): 30 sem.
- 66 (control): 24 sem. Exitus

- Hipoglucemia, hiperglucemia y valor medio de la glucemia en el día -1:

Todos nacidos en el HCUV.

- 18 (caso): 30 sem.
- 34 (caso): 36 sem.
- 62 (control): 23 sem. Exitus.
- 54 (control): 31 sem.
- 49 (control): 31 sem.
- 41 (control): 32 sem.
- 66 (control): 24 sem. Exitus.

**11. ANEXO III: TEST BINOMIALES DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO DE LA MUESTRA REALIZADOS POR GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL TOMADOS DOS A DOS.**

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem				
		Exitus	Hospital	Uso ATBs maternos	Uso Amoxi-clavulánico	Corticoides prenatales
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	0,080	<b>0,000</b>	0,066	<b>0,004</b>
	Fisher	<b>0,000</b>	0,066	<b>0,000</b>	0,064	*
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem				
		Exitus	Hospital	Uso ATBs maternos	Uso Amoxi-clavulánico	Corticoides prenatales
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Fisher	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	*
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem				
		Exitus	Hospital	Uso ATBs maternos	Uso Amoxi-clavulánico	Corticoides prenatales
P valor	Chi-cuadrado	0,439	<b>0,002</b>	0,789	<b>0,054</b>	0,000
	Fisher	0,626	<b>0,002</b>	0,438	<b>0,047</b>	*

**Tabla 50 (anexo tabla 10):** Test binomiales de las características demográficas y perinatológicas de la muestra (I) por grupos de EG.

Antibióticos (ATBs). \* no se calcula porque el valor esperado es >5.

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem		
		Apgar ≤ 5 al minuto	Apgar ≤ 5 a los 5 minutos	Glucemia al ingreso
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,113
	Fisher	<b>0,000</b>	<b>0,00</b>	*
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem		
		Apgar ≤ 5 al minuto	Apgar ≤ 5 a los 5 minutos	Glucemia al ingreso
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Fisher	<b>0,000</b>	<b>0,00</b>	*
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem		
		Apgar ≤ 5 al minuto	Apgar ≤ 5 a los 5 minutos	Glucemia al ingreso
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,014</b>	No se calcula <sup>1</sup>	<b>0,048</b>
	Fisher	<b>0,014</b>	No se calcula <sup>1</sup>	*

**Tabla 51 (anexo tabla 11):** Test binomiales de las características demográficas y perinatológicas de la muestra (II) por grupos de EG.

<sup>1</sup> No se calcula porque es una constante. \* No se calcula porque el valor esperado es >5

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem				
	Corticoides postnatales	Tto. Médico del ductus	Fármacos de acción vascular	Tipo de asistencia ventilatoria	Duración (días) de la asistencia ventilatoria	
Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem				
	Corticoides postnatales	Tto. Médico del ductus	Fármacos de acción vascular	Tipo de asistencia ventilatoria	Duración (días) de la asistencia ventilatoria	
Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem				
	Corticoides postnatales	Tto. Médico del ductus	Fármacos de acción vascular	Tipo de asistencia ventilatoria	Duración (días) de la asistencia ventilatoria	
Chi-cuadrado	0,094	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	

**Tabla 52 (anexo tabla 12):** Test binomiales de las medidas terapéuticas específicas (I) por grupos de EG.

Tratamiento (Tto.). <sup>1</sup> Es un test de Anova

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem				
		Catéter umbilical	Uso de ATBs empíricos	Duración ATBs empíricos	Uso de transfusión de hematíes	Nº de transfusiones de hematíes
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,020</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>
	Fisher	*	<b>0,011</b>		<b>0,000</b>	
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem				
		Catéter umbilical	Uso de ATBs empíricos	Duración ATBs empíricos	Uso de transfusión de hematíes	Nº de transfusiones de hematíes
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>
	Fisher	*	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem				
		Catéter umbilical	Uso de ATBs empíricos	Duración ATBs empíricos	Uso de transfusión de hematíes	Nº de transfusiones de hematíes
P valor	Chi-cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>	<b>0,000</b>	<b>0,000<sup>1</sup></b>
	Fisher	*	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	

**Tabla 53 (anexo tabla 13):** Test binomiales de las medidas terapéuticas específicas (I) por grupos de EG.

Antibióticos (ATBs). <sup>1</sup> Es un test de Anova. \* No se calcula porque el valor esperado es >5

	RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem
	Hemorragia intracraneal
Chi-cuadrado	<b>0,000</b>
	RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem
	Hemorragia intracraneal
Chi-cuadrado	<b>0,000</b>
	RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem
	Hemorragia intracraneal
Chi-cuadrado	<b>0,001</b>

**Tabla 54 (anexo tabla 14):** Test binomiales de la variable “Hemorragia intracraneal” por grupos de EG.

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem			
		Pérdida de peso (%)	Día de la primera deposición	Uso de NP	Días totales de NP
P valor	Chi-cuadrado	0,700 <sup>1</sup>	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher			0,000	
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem			
		Pérdida de peso (%)	Día de la primera deposición	Uso de NP	Días totales de NP
P valor	Chi-cuadrado	0,000 <sup>1</sup>	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher			0,000	
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem			
		Pérdida de peso (%)	Día de la primera deposición	Uso de NP	Días totales de NP
P valor	Chi-cuadrado	0,000 <sup>1</sup>	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher			0,000	

**Tabla 55 (anexo tabla 15):** Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (I) por grupos de EG.

Nutrición parenteral (NP). <sup>1</sup> Es un test de Anova.

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem				
		Día de inicio de cualquier tipo de alimentación	Uso de alimentación trófica	Día de inicio de la alimentación trófica	Uso de alimentación nutritiva	Día de inicio de alimentación nutritiva
P valor	Chi-cuadrado	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher		0,000		0,000	
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem				
		Día de inicio de cualquier tipo de alimentación	Uso de alimentación trófica	Día de inicio de la alimentación trófica	Uso de alimentación nutritiva	Día de inicio de alimentación nutritiva
P valor	Chi-cuadrado	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher		0,000		0,000	
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem				
		Día de inicio de cualquier tipo de alimentación	Uso de alimentación trófica	Día de inicio de la alimentación trófica	Uso de alimentación nutritiva	Día de inicio de alimentación nutritiva
P valor	Chi-cuadrado	0,000 <sup>1</sup>	0,000	0,000 <sup>1</sup>	No se calcula <sup>2</sup>	0,000 <sup>1</sup>
	Fisher		0,000		No se calcula <sup>2</sup>	

**Tabla 56 (anexo tabla 16):** Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (II) por grupos de EG.

<sup>1</sup> Es un test de Anova. <sup>2</sup> No se calcula porque es una constante.

		RN de [23-27] sem vs RN [28-32] sem	
		Tipo de alimentación trófica	Tipo de alimentación nutritiva
P valor	Chi- cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Fisher	*	*
		RN de [23-27] sem vs RN [33-36] sem	
		Tipo de alimentación trófica	Tipo de alimentación nutritiva
P valor	Chi- cuadrado	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	Fisher	*	*
		RN de [28-32] sem vs RN [33-36] sem	
		Tipo de alimentación trófica	Tipo de alimentación nutritiva
P valor	Chi- cuadrado	<b>0,000</b>	0,111
	Fisher	*	0,067

**Tabla 57 (anexo tabla 17):** Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (III) por grupos de EG.

\* No se calcula porque el valor esperado es > 5.

## 12. ANEXO IV: DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación se describen todas las variables por orden de aparición en el capítulo de Resultados y del Anexo I, sin repetir aquellas que aparecen en más de una ocasión:

Clasificación: clasificación de los RN en función de la somatometría (PN, LN, PCN) y la EG al nacimiento; se clasifican en grandes para la edad gestacional (GEG), adecuados para la edad gestacional (AEG) y pequeños para la edad gestacional ( $\leq$  percentil 10); éstos se diferencian en: disarmónicos (PEG disarmónicos) y armónicos (PEG armónicos).

Somatometría: peso al nacimiento (PN); longitud al nacimiento (LN) y perímetro cefálico al nacimiento (PCN).

Sexo: masculino y femenino.

Exitus: fallecimiento durante el ingreso.

Hospital de nacimiento: nacimiento en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) u otro hospital.

Inmigración: hijo de madre/padre de nacionalidad distinta a la española.

Uso de cualquier antibiótico materno: administración a la madre de cualquier antibiótico durante las horas previas al nacimiento.

Uso de amoxicilina-clavulánico materno: : administración a la madre de amoxicilina-clavulánico durante las horas previas al nacimiento.

Uso de corticoides prenatales: administración de corticoides a la madre antes del parto con objeto de conseguir maduración pulmonar. Se considera una administración de ciclo completo cuando se han podido administrar dos dosis separadas por 12 horas e incompleto cuando no.

Apgar  $\leq$  5 al minuto: puntuación del test de Apgar inferior o igual a 5 al minuto de vida. El test de Apgar está constituido por los siguientes ítems: coloración, actitud respiratoria, frecuencia cardíaca, reflejos e irritabilidad y tono.

Apgar  $\leq$  5 a los 5 min: puntuación del test de Apgar inferior o igual a 5 a los 5 minutos de vida. El test de Apgar está constituido por los siguientes ítems: coloración, actitud respiratoria, frecuencia cardíaca, reflejos e irritabilidad y tono.

pH de cordón: intervalo en el que se encuentra el EAB realizado con la sangre de cordón al nacimiento.

EAB al ingreso: intervalo en el que se encuentra el EAB realizado con sangre del RN cuando ingresa en la Unidad.

Glucemia al ingreso: intervalo en el que se encuentra la glucemia digital del RN al ingreso en la Unidad.

Hematocrito al ingreso: clasificación del valor de hematocrito del RN a su ingreso en la Unidad en disminuido, normal o aumentado en función de los valores de referencia según la EG  $\pm$  DE (Klaus & Fanaroff).<sup>183</sup>

Presión arterial media (PAM) no adecuada a la EG: valor de la PAM al ingreso no adecuado tomando como norma que la PAM de un RN ha de ser igual o superior a la EG en semanas.<sup>184</sup>

Corticoides postnatales: uso de hidrocortisona o dexametasona durante el ingreso del RN.

Tratamiento médico del ductus: uso de indometacina o ibuprofeno durante el ingreso del RN.

Fármacos de efecto vascular: uso de dopamina o dopamina y adrenalina conjuntamente en el ingreso del RN.

Tipo de asistencia ventilatoria: asistencia ventilatoria máxima utilizada durante el ingreso del RN: presión constante en la vía aérea (CPAP), ventilación mecánica convencional (VMC) ó ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

Duración (días) de la asistencia ventilatoria: suma total de días en los que el RN llevó VMC y/o VAFO.

Catéter umbilical: uso de catéter umbilical venoso o catéter umbilical venoso y arterial durante el ingreso.

Uso de antibiótico empírico: uso de antibiótico durante los primeros días de vida de forma empírica sin constatación posterior de infección microbiológica y/o analítica. Normalmente los antibióticos utilizados son ampicilina y gentamicina.

Duración (días) del antibiótico empírico: días de antibiótico empírico del RN.

Uso de transfusión de hematíes: administración durante el ingreso de concentrado de hematíes al RN.

Número de transfusiones de hematíes: número total de transfusiones de hematíes recibidas durante todo el ingreso del RN.

Hemorragia intracraneal: existencia de hemorragia intracraneal (grados I,II,III o infarto) en el RN.

Pérdida de peso (%): porcentaje de pérdida de peso máxima durante el ingreso del RN.

Día de la primera deposición: día de vida del RN en el que realiza la primera deposición. Se ha tenido en consideración la existencia de aguas meconiales en el parto, siendo en esos casos el primer día de vida.

NP: administración de NP al inicio del ingreso del RN, los primeros días de vida, no como consecuencia de una mala evolución clínica y/o nutricional (ver siguiente variable).

Días de NP: días globales de administración de NP durante todo el ingreso.

Uso de cualquier alimentación: administración al RN de AT o AN durante su ingreso.

Día de vida de cualquier alimentación: día de vida en que se inicia la administración al recién nacido de cualquier AT o AN.

Uso de AT: administración al RN de AT durante los primeros días ingreso. La AT es aquella que no supera los 20 mL/Kg/día.

Día de vida de la AT: día de vida en que se inicia la administración RN de cualquier AT.

Uso de AN: administración al RN de AN durante los primeros días de vida. La AN es aquella que tiene como objetivo nutrir al RN y que supone más de 20 mL/Kg/día.

Día de vida de la AN: día de vida en que se inicia la administración al RN de cualquier AN.

Tipo de AT: tipo de solución que se administra como AT: SOGE, LM, lactancia mixta o fórmula artificial.

Tipo de AN: tipo de solución que se administra como AN: L.M, lactancia mixta o fórmula artificial.

NP de inicio: en el estudio de casos y controles hemos diferenciado la administración de NP durante los primeros días de vida (misma variable que en el estudio de la muestra) de la administración de NP durante todo el ingreso del RN en la Unidad (ver siguiente variable).

NP durante toda la estancia: administración de NP en cualquier momento del ingreso del RN en la Unidad.

NP inicio (horas de vida): horas de vida en que se inicia la NP de inicio.

NP duración (días): duración total de la administración de NP.

Horas de vida de cualquier alimentación: horas de vida en que se inicia la administración al RN de cualquier AT o AN. En el estudio de casos la medida del tiempo es en días, en el estudio de casos y controles se concretan las horas.

Horas de vida de la AT: horas de vida en que se inicia la administración al RN de AT. En el estudio de casos la medida del tiempo es en días, en el estudio de casos y controles se concretan las horas.

Horas de vida de la AN: horas de vida en que se inicia la administración al RN de cualquier AN. En el estudio de casos la medida del tiempo es en días, en el estudio de casos y controles se concretan las horas.

L.M.: Administración de LM ya sea de forma exclusiva o suplementada con fórmula adaptada.

Aumento volumen días [-4,-2]: modificación en la dieta en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN consistente en aumento de volumen total diario por Kg de peso del RN.

Aumento volumen día -1: modificación en la dieta el día previo al diagnóstico de ECN consistente en aumento de volumen total diario por Kg de peso del RN.

Aumento de concentración días [-4,-2]: modificación en la dieta en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN consistente en aumento de la concentración de la fórmula de leche.

Aumento de concentración día -1: modificación en la dieta el día previo al diagnóstico de ECN consistente en aumento de la concentración de la fórmula de leche.

Introducción/aumento de fortificante LM días [-4,-2]: modificación en la dieta en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN consistente en la introducción o aumento de fortificante de la LM; éste se fracciona en 4 o 5 sobres que se van adicionando paulatinamente.

Introducción/aumento de fortificante LM día -1: modificación en la dieta el día previo al diagnóstico de ECN consistente en la introducción o aumento de fortificante de la LM; éste se fracciona en 4 o 5 sobres que se van adicionando paulatinamente.

Introducción de suplemento mineral/vitaminas días [-4,-2]: Adición al tratamiento de cualquier suplemento mineral o vitaminas en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN; Los suplementos minerales que con más frecuencia se adicionan son el zinc, el hierro, el calcio y el fósforo y las vitaminas la A, D y polivitamínico del grupo B.

Introducción de suplemento mineral/vitaminas día -1: Adición al tratamiento de cualquier suplemento mineral o vitaminas en el día anterior al diagnóstico de ECN; Los suplementos minerales que con más frecuencia se adicionan son el zinc, el hierro, el calcio y el fósforo y las vitaminas la A, D y polivitamínico del grupo B.

Intolerancia digestiva días [-4,-2]: se ha definido esta variable como la suma de otras 3: aparición de **vómitos, RG patológico** (volumen > 1/3 de lo ingerido en las 2 últimas horas y/o resto hemorrágico) y la indicación médica de **modificar la pauta de alimentación** como consecuencia de una observación clínica. Se considera que existe intolerancia digestiva ante la aparición de cualquiera de las 3 variables comentadas. Se evalúa la intolerancia digestiva en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Intolerancia digestiva día -1: se ha definido esta variable como la suma de otras 3: aparición de **vómitos, RG patológico** (volumen > 1/3 de lo ingerido en las 2 últimas horas y/o resto hemorrágico) y la indicación médica de **modificar la pauta de alimentación** como consecuencia de una observación clínica. Se considera que existe intolerancia digestiva ante la aparición de cualquiera de las 3 variables comentadas. Se evalúa la intolerancia digestiva en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Distensión abdominal días [-4,-2]: referencia por parte del equipo médico/enfermería de aumento patológico del diámetro abdominal en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Distensión abdominal día -1: referencia por parte del equipo médico/enfermería de aumento patológico del diámetro abdominal en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Número medio de deposiciones diarias días [-4,-2]: se calcula la media de las deposiciones de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Número medio de deposiciones diarias día -1: se calcula la media de las deposiciones del día anterior al diagnóstico de ECN.

Diferencia nº medio de deposiciones días [-4,-2] y -1: se calcula la diferencia entre las dos variables anteriores que refleja un cambio en el ritmo de las deposiciones.

Administración de enema rectal días [-4,-2]: aplicación de enema usualmente de suero fisiológico en el recto del RN en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Administración de enema rectal día -1: aplicación de enema usualmente de suero fisiológico en el recto del RN en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Distermia días [-4,-2]: necesidad de variar la temperatura de la incubadora uno o más de un grado con el objeto de conseguir una adecuada temperatura del RN en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Distermia día -1: necesidad de variar la temperatura de la incubadora uno o más de un grado con el objeto de conseguir una adecuada temperatura del RN en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Hipotermia días [-4,-2]: temperatura del RN inferior a 36°C en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Hipotermia día -1: temperatura del RN inferior a 36°C en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Hipertermia días [-4,-2]: temperatura del RN superior a 37°C en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Hipertermia día -1: temperatura del RN superior a 37°C en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Taquicardia días [-4,-2]: frecuencia cardíaca > 160 lpm. en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Taquicardia día -1: frecuencia cardíaca > 160 lpm. en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Bradycardia grave días [-4,-2]: frecuencia cardíaca < 70 lpm. en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Bradycardia grave día -1: frecuencia cardíaca < 70 lpm. en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Desaturación grave días [-4,-2]: saturación < 60% en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Desaturación grave día -1: saturación < 60% en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Hipoactividad días [-4,-2]: percepción del equipo médico/enfermería de una actividad del RN disminuida en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Hipoactividad alterada día -1: percepción del equipo médico/enfermería de una actividad del RN disminuida en el día anterior al diagnóstico de ECN.

PAM (mmHg) días [-4,-2]: media de la cifra de presión arterial media diaria durante el cuarto, tercer y segundo días anteriores al diagnóstico.

PAM (mmHg) día -1: media de la cifra de presión arterial media durante el día anterior al diagnóstico.

Diferencia PAM días [-4,-2]/día -1: diferencia entre las dos anteriores variables. Expresa un cambio de PAM.

Diuresis media (ml/Kg/h) días [-4,-2]: valor de la diuresis media en el cuarto, tercer y segundo días anteriores al diagnóstico.

Diuresis media (ml/Kg/h) día -1: valor de la diuresis media en el día anterior al diagnóstico.

Diferencia de diuresis días [-4,-2]/ día -1: diferencia entre las dos variables anteriores que expresa un cambio en el ritmo de la diuresis.

Hipoglucemia días [-4,-2]: existencia de glucemia  $\leq 45$  mg/dL en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Hipoglucemia día -1: existencia de glucemia  $\leq 45$  mg/dL en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Hiperglucemia días [-4,-2]: existencia de glucemia  $\geq 120$  mg/dL en cualquiera de los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Hiperglucemia día -1: existencia de glucemia  $\geq 120$  mg/dL en el día anterior al diagnóstico de ECN.

Glucemia media días [-4,-2]: media de las glucemias diarias durante los días cuarto, tercero o segundo anteriores al diagnóstico de ECN.

Glucemia media día -1: media de las glucemia el día anterior al diagnóstico de ECN.

Acidosis al diagnóstico: Existencia de un pH  $< 7,20$  al diagnóstico.

Trombopenia al ingreso: existencia de una cifra de plaquetas disminuida. valores de referencia según Klaus & Fanaroff<sup>183</sup>.

Asistencia ventilatoria más agresiva: asistencia ventilatoria más agresiva durante el episodio de ECN; CPAP, VMC ó VAFO.

Duración total de la NP (días totales): nº de días en que el RN llevó NP durante la totalidad del ingreso en la unidad.

Uso de fármacos de efecto vascular: administración de dopamina y/o adrenalina durante el episodio de ECN.

Concentrado de hematíes: se recoge el número total de transfusiones de concentrado de hematíes recibidos durante el ingreso ( $n^{o1}$ ), el número recibido con anterioridad al diagnóstico ( $n^{o2}$ ) y el decalaje, es decir el tiempo en horas de vida que transcurre entre la última transfusión de hematíes y el inicio de la ECN.

Transfusión de plaquetas: se recoge el número total de transfusiones de plaquetas y el decalaje, es decir el tiempo en horas de vida que transcurre entre la última transfusión de plaquetas y el inicio de la ECN.

Transfusión de plasma: se recoge el número total de transfusiones de plasma y el decalaje, es decir el tiempo en horas de vida que transcurre entre la última transfusión de plasma y el inicio de la ECN.

Distensión de asas: signo radiológico consistente en el aumento del diámetro de las asas intestinales.

Ascitis: presencia de líquido libre en la cavidad abdominal que se puede observar en la radiografía como un aumento de densidad y el aspecto de que las asas intestinales “flotan”.

Edema de pared: signo radiológico en el que se observa un aumento del grosor de la pared intestinal como consecuencia de la inflamación de la misma.

Asas tubulares: signo radiológico en el que el asa intestinal como consecuencia de la inflamación y la paresia pierde la morfología habitual y se observa como una tubo.

Gas en vena porta: la existencia de gas en el territorio de la porta como consecuencia de la disección intestinal por la ECN se observa radiológicamente a nivel del borde hepático como una imagen hipodensa en el parénquima hepático.

Neumatosis: la disección de la pared intestinal por el proceso de ECN da lugar a dos imágenes características, la imagen en “doble carril” o neumatosis subserosa y la imagen en “miga de pan” o neumatosis submucosa, ambas patognomónicas de esta entidad.

Neumoperitoneo: como consecuencia de la perforación de la pared intestinal aparece aire ectópico en la cavidad abdominal que ofrece una imagen radiológica bastante evidente en la mayoría de los casos.

Clasificación Bell modificada: atendiendo a las características clínicas y radiográficas la ECN se clasifica según Bell y la modificación posterior realizada por Walsh y Kliegmann en 1986 y publicada en las *clínicas perinatológicas de Norteamérica* (Ver **Introducción**, punto 4, **clasificación**).

Tipo de tratamiento: el tratamiento aplicado a cada caso de ECN puede ser médico (medidas de soporte y tratamiento antibiótico), quirúrgico (intervención quirúrgica abierta con diferentes posibilidades terapéuticas) y drenaje peritoneal (inserción de un drenaje peritoneal con intención de evacuar contenido inflamatorio peritoneal y disminuir la presión ejercida sobre las asas intestinales) así como asociación de los distintos tratamientos.

Decalaje drenaje/intervención (horas): en el caso de que se realice previo a una intervención quirúrgica la colocación de un drenaje peritoneal, se recoge en esta variable el tiempo en horas transcurridos entre ambos procesos.

Nº de intervenciones: nº total de intervenciones quirúrgicas realizadas a los RN que han padecido la ECN.

Destino: El alta de la unidad puede deberse a una mejoría clínica con alta hospitalaria y por tanto con destino a domicilio, un traslado a otro centro sanitario o un exitus.

EC (días): días de vida del RN, independientemente de cuál haya sido su EG.

EPM (sem): la edad en semanas que un RNPT va sumando a medida que avanza su EC hasta alcanzar el término (40 semanas de EPM); a partir de entonces aparece otro concepto (edad corregida) que expresa los días/semanas/ meses que habría tenido el RN de nacer a término. Esta corrección suele hacerse hasta los dos años de vida cuando el desarrollo pondoestatural y motriz del RNPT suele igualarse al RNAT.



### 13. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1a:</b> Incidencia ECN años 2010 y 2012 según EG. ....	20
<b>Tabla 1b:</b> Incidencia ECN años 2010 y 2012 según PN.....	20
<b>Tabla 2:</b> Rango de enfermedad y mortalidad de ECN según el PN (n=71.808). ....	21
<b>Tabla 3:</b> Clasificación de Bell modificada por Walsh y Kliegman. ....	23
<b>Figuras 6a y 6b:</b> Curvas de supervivencia libre de ECN en función del volumen y la proporción de LM ingerido durante los 14 primeros días de vida. ....	56
<b>Tabla 4 :</b> Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN. ....	60
<b>Tabla 4 (cont.):</b> Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.....	61
<b>Tabla 4 (cont.):</b> Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.....	62
<b>Tabla 4 (cont.):</b> Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.....	63
<b>Tabla 4 (cont.):</b> Estudios acerca de las prácticas nutricionales en el RNPT en relación con la ECN.....	64
<b>Tabla 5:</b> Revisiones Cochrane acerca de la alimentación trófica (AT).....	65
<b>Tabla 5 (cont.):</b> Revisiones Cochrane acerca de la alimentación trófica (AT).....	66
<b>Tabla 6 :</b> Revisiones Cochrane de distintos aspectos de la alimentación y su relación con la ECN.....	67
<b>Tabla 7:</b> Comparación de la eficacia de diferentes cepas de probióticos. ....	69
<b>Figura 8:</b> Diagrama resumen del diseño del estudio.....	76
<b>Figura 9:</b> Representación de la muestra total en función de la EG. ....	84
<b>Tabla 8:</b> Clasificación de la muestra por grupos de EG y tipo de RN.....	84
<b>Tabla 9:</b> Somatometría de la muestra por grupos de EG. ....	85
<b>Tabla 10:</b> Características demográficas y perinatológicas de la muestra por grupos de edad gestacional (I). ....	87
<b>Tabla 11:</b> Características perinatológicas de la muestra por grupos de edad gestacional (II).....	88
<b>Tabla 12:</b> Medidas terapéuticas específicas por grupos de edad gestacional (I).....	89

<b>Tabla 13:</b> Medidas terapéuticas específicas por grupos de edad gestacional (II).....	90
<b>Tabla 14:</b> Hemorragia intracraneal por grupos de edad gestacional.....	91
<b>Tabla 15:</b> Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (I).....	92
<b>Tabla 16:</b> Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (II).....	93
<b>Tabla 17:</b> Características nutricionales de la muestra por grupos de edad gestacional (III).....	94
<b>Tabla 18:</b> Descripción de las parejas casos/control.....	96
<b>Tabla 19:</b> Clasificación de RN de los casos y controles.....	98
<b>Tabla 20:</b> Somatometría de los casos y controles.....	98
<b>Tabla 21:</b> Características demográficas y perinatológicas de los casos y los controles (I).....	100
<b>Tabla 21a:</b> Exitus de los casos y controles.....	100
<b>Tabla 22:</b> Mortalidad asociada a la ECN médica y quirúrgica por grupos de EG.....	101
<b>Tabla 23:</b> EC de los casos (días) al diagnóstico de ECN por grupos de EG.....	101
<b>Tabla 24:</b> Características demográficas y perinatológicas de los casos y los controles (II).....	102
<b>Tabla 25:</b> Medidas terapéuticas específicas de los casos y controles (I).....	104
<b>Tabla 26:</b> Medidas terapéuticas específicas de los casos y controles (II).....	105
<b>Tabla 26a:</b> Número total de transfusiones de hematíes.....	105
<b>Tabla 27:</b> Hemorragia intracraneal de los casos y controles.....	106
<b>Tabla 28:</b> Características nutricionales de casos y controles (I).....	107
<b>Tabla 29:</b> Características nutricionales de casos y controles (II).....	108
<b>Tabla 30:</b> Características nutricionales de casos y controles (II) según EG.....	109
<b>Tabla 31:</b> Características nutricionales de casos y controles (III).....	110
<b>Tabla 32:</b> Uso de Lactancia Materna.....	110
<b>Tabla 33:</b> Características nutricionales de los casos y controles (IV).....	111
<b>Tabla 33a:</b> Características nutricionales de los casos y controles (IV).....	112
<b>Tabla 34:</b> Características nutricionales de los casos y controles (V).....	112
<b>Tabla 34a:</b> Características nutricionales de los casos y controles (V).....	113
<b>Tabla 34b:</b> Características nutricionales de los casos y controles (V).....	113
<b>Tabla 35:</b> Características nutricionales de los casos y controles (VI).....	114

<b>Tabla 35a:</b> Características nutricionales de los casos y controles (VI). .....	115
<b>Tabla 35b:</b> Características nutricionales de los casos y controles (VI). .....	115
<b>Tabla 36 :</b> Características clínicas de los casos y controles (I). .....	116
<b>Tabla 36a:</b> Características clínicas de los casos y controles (I). .....	116
<b>Tabla 37:</b> Características clínicas de los casos y controles (III). .....	117
<b>Tabla 38 :</b> Características clínicas de los casos y controles (IV). .....	118
<b>Tabla 38a :</b> Características clínicas de los casos y controles (IV). .....	118
<b>Tabla 39:</b> Características clínicas de los casos y los controles (II). .....	119
<b>Tabla 39a:</b> Características clínicas de los casos y controles (II). .....	119
<b>Tabla 40:</b> Covariables utilizadas en la regresión logística para datos emparejados. ....	120
<b>Tabla 41:</b> Estimación de los coeficientes de la Regresión Logística. ....	121
<b>Tabla 42.</b> Tabla de contingencia y puntuación obtenida en la Regresión Logística.....	122
<b>Tabla 43.</b> Descripción de los casos. Somatometría al nacimiento y clasificación. ....	181
<b>Tabla 43 (cont.).</b> Descripción de los casos. Somatometría al nacimiento y clasificación. ....	182
<b>Tabla 44.</b> Descripción de los casos. Características clínicas I. ....	183
<b>Tabla 44 (cont.).</b> Descripción de los casos. Características clínicas I. ....	184
<b>Tabla 45.</b> Descripción de los casos. Características clínicas II. Necesidad transfusional. ....	185
<b>Tabla 45 (cont.).</b> Descripción de los casos. Características clínicas II. Necesidad transfusional. ....	186
<b>Tabla 46.</b> Descripción de los casos. Características clínicas III. Diagnóstico radiológico.....	187
<b>Tabla 46 (cont.).</b> Descripción de los casos. Características clínicas III. Diagnóstico radiológico.....	188
<b>Tabla 47.</b> Clasificación de las ECN. ....	189
<b>Tabla 48.</b> Descripción de los casos. Tratamiento. ....	190
<b>Tabla 48 (cont.).</b> Descripción de los casos. Tratamiento (cont.).....	191
<b>Tabla 49.</b> Características al alta. ....	192
<b>Tabla 49 (cont.).</b> Características al alta (continuación).....	193
<b>Tabla 50 (anexo tabla 10):</b> Test binomiales de las características demográficas y perinatológicas de la muestra (I) por grupos de EG. ....	205

<b>Tabla 51 (anexo tabla 11):</b> Test binomiales de las características demográficas y perinatales de la muestra (II) por grupos de EG. ....	206
<b>Tabla 52 (anexo tabla 12):</b> Test binomiales de las medidas terapéuticas específicas (I) por grupos de EG. ....	207
<b>Tabla 53 (anexo tabla 13):</b> Test binomiales de las medidas terapéuticas específicas (I) por grupos de EG. ....	208
<b>Tabla 54 (anexo tabla 14):</b> Test binomiales de la variable “Hemorragia intracraneal” por grupos de EG. ....	209
<b>Tabla 55 (anexo tabla 15):</b> Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (I) por grupos de EG. ....	210
<b>Tabla 56 (anexo tabla 16):</b> Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (II) por grupos de EG. ....	211
<b>Tabla 57 (anexo tabla 17):</b> Test binomiales de las características nutricionales de la muestra (III) por grupos de EG. ....	212

**14. ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Patogenia de la ECN. ....31  
**Figura 2:** Microbiota y ECN. ....42  
**Figura 3:** Interacción de los factores patogénicos de la ECN. ....45  
**Figura 4:** Relación entre la EPM y el inicio de la ECN. ....46  
**Figura 5:** Relación entre la clínica de ECN y la EG. ....49  
**Figura 7:** acción de prebióticos, probióticos y psotbióticos.....68  
**Figura 10:** Representación de los casos y controles en función de la EG.....97  
**Figura 11:** Curva ROC obtenida con las covariables “intolerancia” e “hipoactividad”. ....122

