

Estudio de la correlación clínico-quirúrgica de factores pronósticos y terapéuticos en neonatos afectados de enterocolitis necrotizante.

Autor/a: Miriam García González

Tese de doutoramento UDC / 2017

Directores: Salvador Pita Fernández

Jesús Caramés Bouzán

Programa de doutoramento en Ciencias da Saúde



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doutoramento en Ciencias da Saúde

Don Salvador Pita Fernández, Doctor por la Universidad de A Coruña, y Catedrático en la Universidad de A Coruña

Don Jesús Caramés Bouzán, Doctor en Medicina y Cirugía y Especialista en Cirugía Pediátrica

Como directores de la tesis doctoral titulada,

“Estudio de la correlación clínico-quirúrgica de factores pronósticos y terapéuticos en neonatos afectos de enterocolitis necrotizante”

realizado por D^a Miriam García González, se ha llevado a cabo bajo su dirección y que se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en el tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, por lo que firman a efectos oportunos en A Coruña ade Marzo de 2017

Salvador Pita Fernández Jesús Caramés Bouzán

"No hay enfermedades, sino enfermos"

Hipócrates

A los motores de mi vida, mi madre Raquel y mi sobrina Carla.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han hecho posible este trabajo y sobre todo a nuestros pequeños pacientes y sus familias.

En primer lugar mi agradecimiento al Dr. Salvador Pita, porque sin duda, sin él, este proyecto no habría sido posible. Por su paciencia infinita y por haberme animado a seguir siempre. Por su positividad y optimismo, por su ejemplo, gracias Salvador.

Al servicio de Epidemiología y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por resolverme infinidad de dudas, por acogerme con tanto cariño y por todo su apoyo, sobre todo en esta recta final.

Al Dr. Caramés por haberme ilusionado con este proyecto, por todos estos años de co-residencia. Ha sido un privilegio trabajar y aprender a su lado.

Al Dr. Vela por sus ánimos constantes y su apoyo incondicional. Por su dedicación a los pacientes y por haberme enseñado la especialidad más bonita que existe.

A todos los miembros del servicio de Cirugía Pediátrica, Teresa, Pais, Manuel, Iván, María, Noelia, Lorena e Isabel, porque de todos ellos aprendo cada día.

A Albita, por ser tan sabia, y no dejarme caer nunca, por no dejar que esto fuera una página en blanco.

A todas esas personas tan imprescindibles en mi vida, mis amigos, por su lealtad y cariño cada día, gracias por estar siempre.

Gracias a quién no me ha soltado la mano, nunca, a pesar de todo, por estar siempre a mi lado.

Por último quiero agradecer y dedicarle a mi madre esta tesis. Por enseñarme a no rendirme nunca.

Y a los que ya no están. Mirando al cielo, contando estrellas.

RESUMEN

La enterocolitis necrotizante constituye la emergencia gastrointestinal que con mayor frecuencia afecta a los recién nacidos.

A pesar de los avances en los cuidados perinatales acontecidos en las últimas décadas la morbimortalidad asociada a la misma sigue siendo elevada.

Predecir la progresión de la enfermedad o definir el momento de requerimiento quirúrgico siguen siendo aspectos poco definidos en esta entidad.

OBJETIVOS:

Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

Determinar las variables asociadas a mortalidad y a tratamiento quirúrgico en pacientes con Enterocolitis Necrotizante Neonatal.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio observacional de seguimiento retrospectivo y prospectivo de 124 pacientes con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante seguidos y tratados en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera entre febrero de 2003 y marzo de 2015. Se realiza un estudio descriptivo y multivariado de regresión logística.

RESULTADOS:

Los pacientes presentan una discreta disminución del peso y de la edad gestacional al nacimiento.

El tratamiento quirúrgico se ha incrementado de un 29,4% al 57,9% en el último periodo.

A su vez la tasa de letalidad ha disminuido de un 14% a un 5,3%.

Las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad en nuestra muestra son: la puntuación en el test de *Apgar al minuto* (OR= 0,321), la presencia de *apneas* (OR= 179), los niveles de *proteínas* (OR=0,083) y la presencia de *coagulopatía* (OR=69,6) al diagnóstico de la enfermedad

Las variables asociadas a la necesidad de requerir tratamiento quirúrgico posterior son: la presencia de *distress respiratorio perinatal* (OR=6,896), *los niveles de glucemia* (OR=1,017) y *neutrófilos* (OR=1,040) y la existencia de *coagulopatía* (OR=5,289) al diagnóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES:

Este estudio muestra una variación en las características socioepidemiológicas y clínicas de los pacientes afectados por enterocolitis necrotizante en los últimos años. Asimismo, las estrategias farmacológicas y terapéuticas variaron durante el seguimiento disminuyendo la tasa de mortalidad.

Existen variables predictoras de mortalidad y de tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT:

Necrotizing enterocolitis is one of the most common gastrointestinal emergencies in the neonatal period.

Despite advances in neonatal care in the last decades, morbidity and mortality associated is still high.

Predict the progression of the disease or define the optimal time of surgical decision remains unclear.

OBJETIVES:

Describe the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed of necrotizing enterocolitis. Determine the variables associated with mortality and surgical treatment in patients with Neonatal Necrotizing Enterocolitis.

METHODS:

Retrospective and prospective study of 124 patients diagnosed of necrotizing enterocolitis followed and treated at the Teresa Herrera Maternal and Child Hospital between February 2003 and March 2015. A descriptive study and logistic regression was performed.

RESULTS:

Patients present a slight decrease in weight and gestational age at birth. Surgical treatment has increased from 29.4% to 57.9% in the last period. The lethality rate has decreased from 14% to 5.3%. The variables that have an independent effect to predict mortality in our sample are: the score in the *Apgar test at the minute one* (OR = 0.321), the presence of *apneas* (OR = 179), the *protein levels* (OR = 0.083) and the presence of *coagulopathy* (OR = 69.6) at the diagnosis of the disease. The variables associated with the need of surgical treatment are: the presence of *perinatal respiratory distress* (OR = 6.896), *blood glucose levels* (OR = 1.017) and *neutrophils* (OR = 1.040) and the existence of *coagulopathy* (OR = 5.289) at diagnosis of the disease.

CONCLUSIONS:

This study shows a variation in the epidemiological and clinical characteristics of patients affected by necrotizing enterocolitis in the most recent years. At the same time, the medical and surgical strategies changed during follow-up, decreasing the mortality rate.

There are predictors of mortality and surgical treatment.

RESUMO

A enterocolite necrotizante constitúe a emerxencia gastrointestinal que con maior frecuencia afecta os recém nados.

A pesar dos avances nos cuidados prenatais acontecidos nas últimas décadas a morbimortalidade asociada á mesma segue sendo elevada.

Predecir a progresión da enfermidade ou definir o momento de requerimento cirúrxico seguen sendo aspectos pouco definidos nesta entidade.

OBXECTIVOS

Descibir as características clínico-epidemiolóxicas dos doentes con diagnóstico de enterocolite necrotizante.

Determinar as variables asociadas a mortalidade e a tratamento cirúrxico en doentes con Enterocolite Necrotizante Neonatal.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional de seguemento retrospectivo e prospectivo de 124 doentes con diagnóstico de Enterocolite Necrotizante seguidos e tratados no Hospital Materno Infantil Teresa Herrera entre febreiro do 2003 e marzo do 2015. Realízase un estudo descritivo e multivariado de regresión loxística.

RESULTADOS

Os doentes presentan unha discreta diminución do peso e da idade xestacional ó nacemento.

O tratamento cirúrxico incrementouse dun 29,4% ó 57,9% no último periodo.

Á súa vez a tasa de letalidade diminuiu dun 14% a un 5,3%.

As variables que teñen un efecto independente para predecir mortalidade na nosa mostra son: a puntuación no test de Apgar ó *minuto* (OR=0,321), a presenza de *apneas* (OR=179), os niveis de *proteínas* (OR=0,083) e a presenza de *coagulopatía* (OR=69,6) ó diagnóstico da enfermidade.

As variables asociadas á necesidade de requerir tratamento cirúrxico posterior son: a presenza de *distrés respiratorio perinatal* (OR=6,896), os niveis de *glucemia* (OR=1,017) e neutrófilos (OR=1,040) e a existencia de *coagulopatía* (OR=5,289) ó diagnóstico da enfermidade.

CONCLUSIÓNS

Este estudo mostra unha variación nas características socioepidemiolóxicas e clínicas dos doentes afectados por enterocolite necrotizante nos últimos anos. Asimesmo, as estratexias farmacolóxicas e terapéuticas variaron durante o seguemento diminuíndo a taxa de mortalidade.

Existen variables predictoras da mortalidade e de tratamento cirúrxico.

Índice de abreviaturas, símbolos, y siglas

Índice de tablas	
Índice de figuras	
Índice de imágenes	
1. Introducción	29
1.1. Historia	29
1.1.1. Definición	29
1.1.2. Primeras referencias	29
1.1.3. Clasificación de Bell y revolución en los cuidados perinatales	31
1.1.4. Aparición de otras entidades clínicas	32
1.2. Epidemiología	34
1.2.1. Incidencia	34
1.2.2. Enterocolitis necrotizante, edad gestacional y peso al nacimiento	34
1.2.3. Enterocolitis necrotizante y debut según edad gestacional	
1.2.4. Aspectos epidemiológicos generales	36
1.2.5. Factores de riesgo	36
1.2.5.1. Factores de riesgo preparto	36
1.2.5.2. Factores de riesgo intraparto	39
1.2.5.3. Factores de riesgo postparto	39
1.2.5.4. Enterocolitis esporádica	44
1.2.5.5. Enterocolitis epidémica	45
1.3. Etiopatogenia	45
1.4. Factores pronóstico e índices clínicos	53
1.5. Estrategias de prevención	54
1.6. Manifestaciones clínicas y diagnóstico	61
1.6.1. Presentación clínica	61
1.6.2. Hallazgos analíticos	65
1.6.3. Microbiología	67
1.6.4. Pruebas de imagen	68
1.6.5. Diagnóstico diferencial	75

1.6.6. Anatomía patológica.....	77
1.7. Tratamiento	79
1.7.1. Tratamiento médico.....	79
1.7.2. Tratamiento quirúrgico.....	81
1.7.3. Hallazgos intraoperatorios	85
1.8. Complicaciones y secuelas	89
2. Justificación del estudio	95
3. Hipótesis	97
4. Objetivos	99
5. Material y métodos.....	101
5.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	101
5.2. Ambito de estudio.....	101
5.3. Población de estudio	102
5.4. Periodo de estudio	102
5.5. Tipo de estudio.....	102
5.6. Criterios de inclusión	102
5.7. Criterios de exclusión	103
5.8. Selección de los pacientes	103
5.9. Mediciones.....	104
5.9.1. Variables de identificación sociodemográficas.....	104
5.9.2. Datos gestacionales.....	105
5.9.3. Tratamiento parto	105
5.9.4. Antecedentes perinatales.....	105
5.9.5. Manifestaciones clínicas perinatales.....	106
5.9.6. Manejo terapéutico perinatal	106
5.9.7. Manifestaciones clínicas.....	106
5.9.8. Parámetros analíticos	107
5.9.9. Hallazgos radiológicos	108
5.9.10. Manejo terapéutico	108
5.9.11. Hallazgos intraoperatorios	109
5.9.12. Eventos en el seguimiento	109
5.10. Justificación del tamaño muestral.....	109
5.11. Estrategia de análisis estadístico	110

6. Aspectos ético-legales	111
7. Resultados	113
7.1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.	113
7.1.1. Características sociodemográficas, gestacionales y perinatales.	113
7.1.2. Manifestaciones clínicas.	121
7.1.3. Hallazgos analíticos.	123
7.1.4. Hallazgos radiológicos.	125
7.2. Curso clínico de la enfermedad y pronóstico.	125
7.2.1. Manejo terapéutico.	125
7.2.2. Hallazgos intraoperatorios.	125
7.2.3. Eventos en el seguimiento.	129
7.2.4. Diferencias clínico-epidemiológicas según periodos.	130
7.4. Análisis de factores asociados diferentes eventos.	136
7.5. Análisis de factores asociados a la decisión terapéutica y su evolución.	165
8. Discusión	181
8.1. Características generales de la muestra estudiada.	181
8.2. Mortalidad.	194
8.3. Tratamiento quirúrgico.	203
8.4. Limitaciones del estudio.	203
8.5. Aportaciones del estudio.	203
8.6. Nuevas perspectivas.	203
9. Conclusiones finales	205
10. Bibliografía	209
11. Anexos	229
11.1. Tamaño muestral.	231
11.2. Dictamen del comité ético de Galicia.	232
11.3. Documento de consentimiento informado de pacientes en seguimiento actual.	234
11.4. Publicaciones derivadas de esta tesis.	239

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ANID:** Acquired neonatal intestinal diseases
- ANSI:** American National Standards Institute
- BPEG:** Bajo peso para la edad gestacional
- CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario De A Coruña
- CIA:** Comunicación interauricular
- CID:** Coagulación intravascular diseminada
- CIR:** Crecimiento intrauterino retrasado
- CIV:** Comunicación interventricular
- cm:** Centímetros
- CoA:** Coartación de Aorta
- CPAP:** *Continuous Positive Airway Pressure*
- DAP:** Ductus arterioso persistente
- DT:** Desviación típica
- dL:** decilitro
- ECN:** Enterocolitis necrotizante neonatal
- FC:** Frecuencia cardiaca
- FOP:** Foramen oval permeable
- h:** hora
- Hcto:** Hematocrito
- Hb:** Hemoglobina
- IC:** Intervalo de confianza
- I-FABP:** *Fatty acid binding protein*. Proteína ligadora de ácidos grasos
- IgA:** Inmunoglobulina A
- LPS:** Lipopolisacárido
- MDAS:** *Metabolic derangement Acute Score*.
- mEq:** miliequivalentes
- mg:** Miligramos
- mmHg:** Milímetros de mercurio
- NPWT:** Negative pressure wound therapy
- ON:** *Oxid nitric*

OR: Odds Ratio

PAF: *Platelet activating factor*

PCR: Proteína C reactiva

PIF: Perforación intestinal focal

RN: Recién nacido

RNPMBP: Recién nacido prematuro de muy bajo peso

SAA: *Serum Amiloyd A*

SIC: Síndrome de intestino corto

SNAPPE: *Score For Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension*

TNF- α : *Tumoral necrosis factor- α*

TGI: Tracto gastro intestinal

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

TABLAS:

Tabla 1. Clasificación de Bell modificada	32
Tabla 2. ANID: Acquired neonatal intestinal diseases. Enfermedades neonatales intestinales adquiridas	33
Tabla 3. Definición de intolerancia alimentaria y criterios para suspender la alimentación enteral según diferentes guías	57
Tabla 4. Clasificación de BELL y pauta de tratamiento según estadios	65
Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio según antecedentes perinatales y comorbilidad	113
Tabla 6. Antecedentes maternos por orden de frecuencia.	116
Tabla 7. Antecedentes perinatales por orden de frecuencia.	117
Tabla 8. Manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados.	122
Tabla 9. Hallazgos analíticos de la muestra estudiada	124
Tabla 10. Hallazgos radiológicos de la muestra estudiada.	125
Tabla 11. Manejo terapéutico de los pacientes de la serie	125
Tabla 12. Hallazgos intraoperatorios	127
Tabla 13. Hallazgos intraoperatorios y correlación anatomopatológica	127
Tabla 14. Eventos en el seguimiento	129
Tabla 15. Diferencias según periodos de los pacientes estudiados según antecedentes perinatales y comorbilidad.	130
Tabla 16. Diferencias analíticas entre periodos	132
Tabla 17. Diferencias en las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados según el periodo de estudio.	134
Tabla 18. Diferencias radiológicas según periodos.	135
Tabla 19. Diferencias en el tratamiento requerido y eventos en el seguimiento según periodos.	136
Tabla 20. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables demográficas, gestacionales, prenatales y parto. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	138
Tabla 21. Modelo de regresión logística ajustando por edad gestacional, edad al diagnóstico, tipo de embarazo (único/múltiple), crecimiento intrauterino retardado, utilización de corticoides preparto, peso al nacimiento y el Apgar al minuto.	140
Tabla 22. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	141

Tabla 23. Modelo de regresión logística ajustando por distress respiratorio, bradicardia periparto, administración de surfactante, ventilación mecánica, cateterización umbilical y trasfusión de hemoderivados.....	143
Tabla 24. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables analíticas. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	145
Tabla 25. Modelo de regresión logística ajustando por hemoglobina al diagnóstico, proteínas al diagnóstico, PCR y plaquetas al diagnóstico.....	147
Tabla 26. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según manifestaciones clínicas. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	149
Tabla 27. Modelo de regresión logística ajustando por temperatura, apnea, empastamiento abdominal y coagulopatía al diagnóstico.	152
Tabla 28. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según hallazgos radiológicos. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	155
Tabla 29. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo y líquido libre al diagnóstico.	157
Tabla 30. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según manejo terapéutico. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	157
Tabla 31. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según hallazgos intraoperatorios. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.....	158
Tabla 32. Diferencias entre los fallecidos según eventos en el seguimiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.....	158
Tabla 33. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo al diagnóstico y tratamiento quirúrgico, Apgar al minuto, peso al nacimiento y proteínas al diagnóstico.....	159
Tabla 34. Modelo de regresión logística ajustando por peso al nacimiento, Apgar al primer minuto, proteínas al diagnóstico y neumoperitoneo al diagnóstico.	159
Tabla 35. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al minuto, las proteínas al diagnóstico, el neumoperitoneo al diagnóstico y el año de nacimiento.....	160
Tabla 36. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al primer minuto, año de nacimiento, neumoperitoneo, proteínas al diagnóstico, apnea al diagnóstico y coagulopatía.	160
Tabla 37. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al primer minuto, tratamiento quirúrgico, apnea al diagnóstico, coagulopatía al diagnóstico y proteínas al diagnóstico.	161
Tabla 38. Modelos multivariados de regresión logística ajustando por bloques. ...	162
Tabla 39. Modelos multivariados de regresión logística combinando diferentes bloques.	163
Tabla 40. Características demográficas, gestacionales, prenatales y periparto según tipo de tratamiento.	166
Tabla 41. Modelo de regresión logística ajustando por tipo de embarazo, el tipo de gestación, la realización de un parto instrumentado, la edad materna, el Apgar al minuto, el peso al nacimiento y la edad gestacional.....	168

Tabla 42. Variables clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística..	169
Tabla 43. Modelo de regresión logística ajustando distress respiratorio y trasfusión de hemoderivados..	170
Tabla 44. Variables analíticas según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística..	171
Tabla 45. Modelo de regresión logística ajustando por glucemia, creatinina, proteínas, plaquetas, neutrófilos y pH.	172
Tabla 46. Modelo de regresión logística ajustando por glucemia, creatinina, neutrófilos, proteínas, plaquetas y PCR..	172
Tabla 47. Modelo de regresión logística ajustando por creatinina, proteínas, plaquetas, pH, PCR y neutrófilos.	173
Tabla 48. Manifestaciones clínicas según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	174
Tabla 49. Modelo de regresión logística ajustando por residuo gástrico, eritema, empastamiento abdominal, dolor y coagulopatía.	175
Tabla 50. Hallazgos radiológicos según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.	177
Tabla 51. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo e ileo al diagnóstico	178
Tabla 52. Modelo de regresión logística ajustando por variables perinatales (distress respiratorio y trasfusión de hemoderivados), manifestaciones clínicas (dolor) y analíticas (glucemia, creatinina, neutrófilos, coagulopatía y proteínas)..	178
Tabla 53. Modelos de regresión de los diferentes apartados ajustando por diferentes variables y modelo final de regresión..	179
Tabla 54. Publicaciones y variables asociadas a mortalidad	190
Tabla 55. Publicaciones y variables asociadas a decisión quirúrgica	200

FIGURAS:

Figura 1. Zonas anatómicas afectadas por la enterocolitis necrotizante.....	29
Figura 2. Relación entre semanas de gestación, días de debut de la ECN y mortalidad.	36
Figura 3. Regulación de la función inmune por la microbiota intestinal.	49
Figura 4. Fisiopatología de la Enterocolitis necrotizante.	51
Figura 5. Esquema de tratamiento basado en los estadios de la clasificación de Bell.	89
Figura 6. Área de referencia de Cirugía Pediátrica A Coruña.	102
Figura 7. Cálculo del tamaño muestral.....	110
Figura 8. Número de nacimientos anuales en el área de referencia sanitaria en el periodo de estudio.	115
Figura 9. Año de nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio.	115
Figura 10. Incidencia de enterocolitis necrotizante en nuestra área sanitaria en el periodo de estudio.	116
Figura 11. Malformaciones cardiacas asociadas.....	117
Figura 12. Regímenes de antibioterapia empleados preparto.....	118
Figura 13. Distribución de los pacientes según el peso al nacer.....	118
Figura 14. Distribución agrupada según peso al nacimiento.....	119
Figura 15. Distribución de los pacientes según la edad gestacional al nacer.	119
Figura 16. Antibioterapia endovenosa en los pacientes con diagnóstico de ECN.	120
Figura 17. Antibioterapia endovenosa, segunda línea.....	121
Figura 18. Microorganismo aislados en los hemocultivos de los pacientes con ECN.	121
Figura 19. Tipo de tratamiento recibido por los pacientes de la serie.....	126
Figura 20. Tipo de tratamiento quirúrgico recibido por los pacientes de la serie.	126
Figura 21. Edad materna según diferentes periodos.....	131
Figura 22. Estrategias terapéuticas perinatales según periodos.....	132
Figura 23. Diferencias según valores de Hemoglobina al diagnóstico entre periodos ..	133
Figura 24. Diferencias según valores de pH prequirúrgico entre periodos.....	139
Figura 25. Relación entre la edad gestacional al nacimiento y la probabilidad de muerte	139
Figura 26. Relación entre el peso al nacimiento y la probabilidad de muerte.....	139
Figura 27. Mortalidad según peso categorizado	140

Figura 28. Probabilidad de muerte según puntuación en el test de Apgar al minuto . . 141

Figura 29. Área bajo la curva de diferentes analíticos para predecir mortalidad 147

Figura 30. Probabilidad de muerte según proteínas al diagnóstico 148

Figura 31. Probabilidad de muerte combinando variables significativas (según la presencia de apnea al diagnóstico y el nivel de proteínas) 152

Figura 32. Probabilidad de muerte según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y el nivel de proteínas. 153

Figura 33. Probabilidad de muerte según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y la puntuación del test de Apgar 153

Figura 34. Probabilidad de muerte según la presencia de apnea al diagnóstico y la puntuación del test de Apgar. 154

Figura 35. Probabilidad de tratamiento quirúrgico según glucemia al diagnóstico. . 173

Figura 36. Probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y los valores de creatinina al diagnóstico. 176

IMÁGENES

Imagen 1. Clase de anatomía en neonato fallecido.....	30
Imagen 2. Distensión abdominal en paciente con enterocolitis quirúrgica.....	62
Imagen 3. Eritema de la pared abdominal.	63
Imagen 4. Imagen radiográfica que muestra distensión intestinal inespecífica posteriormente aparecerían imágenes patognomónicas de ECN.	69
Imagen 5. Hallazgos radiográficos compatibles con neumatosis intestinal.....	69
Imagen 6. Hallazgos compatibles con neumatosis intestinal extensa.	70
Imagen 7. Silencio abdominal radiológico.	71
Imagen 8. Poca aireación intestinal.....	71
Imagen 9. Imagen de asa fija en hipocondrio izquierdo.....	72
Imagen 10. Imagen donde se visualiza neumoperitoneo que individualiza el ligamento falciforme hepático.	73
Imagen 11. Neumoperitoneo.	73
Imagen 12. Neumoperitoneo. Imagen radiológica obtenida mediante la realización de “rayo cruzado”.	74
Imagen 13: Imágenes de Anatomía Patológica.	78-79
Imagen 14. Intestino isquémico con neumatosis clara de pared intestinal.....	85
Imagen 15. Necrosis sin perforación de asas intestinales.....	86
Imagen 16. Perforación intestinal con datos isquémicos del intestino adyacente.	86
Imagen 17. Estenosis colónica post enterocolitis.	91
Imagen 18. Dehiscencia de la pared abdominal en un paciente con enterocolitis necrotizante con derivación intestinal.....	92
Imagen 19. Colocación de las gasas húmedas como superficie de contacto para generar presión negativa.....	92
Imagen 20. Colocación del dispositivo de presión negativa.	93
Imagen 21. Resultado final del cierre abdominal tras la aplicación del sistema de presión negativa.	93
Imagen 22. Hospital Materno Infantil Teresa Herrera A Coruña.....	101

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Historia

1.1.1. Definición:

La enterocolitis necrotizante ECN se caracteriza por la necrosis de algún segmento de la pared del tracto digestivo, desde el estómago hasta el recto.

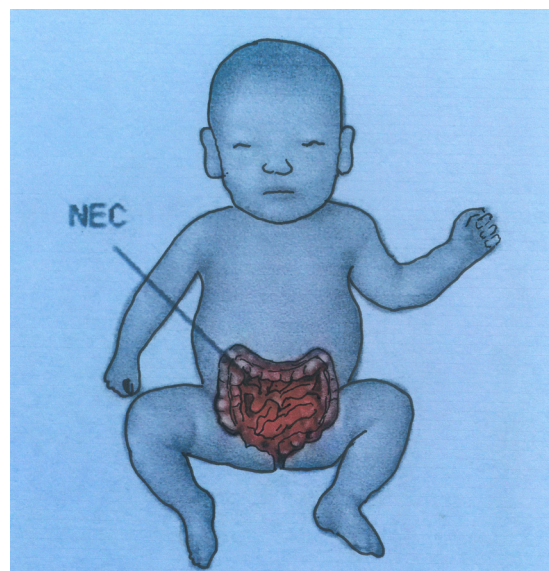
Es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales en el mundo.

Afecta fundamentalmente a recién nacidos prematuros, de bajo peso, que han padecido algún episodio de hipoxia-isquemia y que han recibido nutrición enteral.

La presentación clínica habitual cursa con distensión abdominal, vómitos y rectorragia que pueden conducir a shock y muerte.

Es la emergencia quirúrgica neonatal más frecuente y a pesar de las extensas investigaciones la patogenia exacta y el origen de la enfermedad permanecen aún sin dilucidar.

Figura 1. Zonas anatómicas afectadas por la enterocolitis necrotizante.



1.1.2. Primeras referencias:

La ECN se caracteriza por la presencia de áreas de necrosis en el intestino delgado y grueso asociadas frecuentemente con neumatosis intestinal. Si estas áreas de necrosis se perforan aparece la peritonitis. Es por ello que para encontrar las primeras descripciones de ECN, es importante revisar las descripciones aisladas de peritonitis y de perforaciones intestinales.

La gran mayoría de los autores que iniciaron la descripción de esta entidad fueron patólogos que hipotetizaron sobre las posibles causas de fallecimiento en recién nacidos o neonatos durante la realización de las autopsias. Posteriormente los que prosiguieron con estas descripciones suelen ser cirujanos quienes intentaban dilucidar la etiología de, hallazgos similares a los encontrados en las autopsias de estos niños, pero que ellos encontraban en la sala de operaciones.

Imagen 1. Clase de anatomía en neonato fallecido.



De anatomische les van Dr. Frederick Ruysch. Jan van Neck 1635–1714).

En 1823, Charles Billard describió lo que puede ser considerado el primer caso publicado de enterocolitis necrotizante. Billard describe una “enteritis gangrenosa” en un paciente con infección, inflamación y necrosis del tracto gastrointestinal (1).

En 1838 Simpson describe 23 casos de peritonitis letal de comienzo intrauterino de los cuáles la mayoría nacieron muertos. Refiere como posibles causas de esta peritonitis; infección materna, hemorragia, parto laborioso y malformaciones fetales asociadas (2).

En 1884 Zillner describe el cuadro clínico de cuatro recién nacidos que presentaban perforaciones en el colon sigmoide. Este autor considera que la causa de estas perforaciones fueron los enemas administrados a estos niños por un retraso en la eliminación de meconio y que generaban un aumento de la presión intraluminal (3).

En 1888 Paltauf presenta 5 casos de perforaciones intestinales neonatales letales. En estos casos encuentra necrosis de la pared intestinal, la cual atribuye a alteraciones de la vascularización intestinal debida al aumento de la presión por las heces impactadas.

En 1891 Genersich presentó el caso de un prematuro de 45 horas de vida con un cuadro clínico que cursaba con vómitos, distensión abdominal y cianosis causando su fallecimiento.

to en 24 horas desde el inicio del mismo. En este caso la peritonitis asociada a perforación ileal no cursaba con obstrucción intestinal y por ello duda de las hipótesis previamente descritas por Zillner y Paltatufy cree que la condición presentaba ya un origen prenatal. En el examen postmortem describe inflamación ileal asociada a perforación sin identificar causas potencialmente reconocibles (4). Ciertamente parece tratarse más de una peritonitis meconial que un caso de ECN.

La mayoría de los pacientes descritos en esta época presentaban perforaciones de etiología desconocida y muy probablemente fueran víctimas de la ECN, sin embargo la peritonitis meconial debida a fibrosis quística del páncreas fue ya descrita en 1905 por Landsteiner.

El término “**ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE**” fue descrito por primera vez en la literatura en **1953** cuando **Schmid y Quaiser** describen un cuadro clínico que produce la muerte del niño a causa de lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal (5).

En 1959 Rossier (6) presenta 15 pacientes, de los cuales 14 fallecieron a causa de “enterocolitis ulcero necrótica del prematuro”.

No obstante no fue hasta 1960 cuando Barlow presenta una serie de 64 pacientes con ECN que reconoce como una entidad clínica definida (7).

En 1964, Berdon (8) presenta los hallazgos clínicos y radiológicos de 21 pacientes con ECN.

Así mismo es en esta década cuando se describen los primeros abordajes quirúrgicos de esta entidad por Touloukian(9) y Santulli.

Este mismo autor, Santulli (10) es el que presenta las primeras hipótesis sobre el desarrollo de esta entidad basándose en tres componentes esenciales: lesión de la mucosa intestinal, la presencia de bacterias intestinales, y la disponibilidad de un sustrato intraluminal intestinal.

Mientras que durante los años 60 el tratamiento de este cuadro se basaba en cirugía precoz; en los años 70 se comienza a evidenciar que con un diagnóstico precoz la mayoría de estos pacientes podían ser manejados sin cirugía. Así en 1978 aparece la clasificación de Bell punto clave en el manejo de esta entidad.

1.1.3. Clasificación de Bell y revolución de los cuidados perinatales.

Bell clasifica la ECN en tres estadios basados en la gravedad de las manifestaciones clínicas y recomienda estrategias de tratamiento en cada estadio (11).

Esta clasificación fue posteriormente modificada en 1986 en diferentes subestadios por Walsh y Kliegman (12) los cuáles consideran el estadio I de Bell como enfermedad sospechada y no definida.

Tabla 1. Clasificación de Bell modificada.

Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
I sospechoso			
A	Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia.	Restos sonda gástrica, distensión abdominal leve, sangre oculta en heces	Normal o dilatación intestinal, íleo leve
II establecido			
A	Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia.	Distensión abdominal franca, sangre en heces, ausencia de sonidos intestinales	Dilatación intestinal, neumatosis
B	Acidosis metabólica trombocitopenia leves	Celulitis, masa abdominal, empastamiento	Gas en vena Porta
III avanzado			
A	Hipotensión, oliguria, bradicardia, acidosis respiratoria y metabólica, CID	Dilatación marcada, eritema, induración	Ascitis, asa fija
B	Shock	Dilatación marcada, eritema, induración	Neumoperitoneo

Walsh MC, Kliegman RM. *Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria* (12).

Cabe destacar que es en este momento cuando la enfermedad afecta de manera predominante a recién nacidos a término o casi a término.

A su vez es en esta década de los 70 cuando tuvieron lugar numerosos avances en el tratamiento neonatal del recién nacido prematuro, siendo los más destacados la aparición de la nutrición parenteral, clave en el manejo del reposo intestinal y la aparición de la CPAP Presión positiva en la vía aérea no invasiva. Con ellos apareció una "nueva enterocolitis necrotizante" como entidad patológica que afecta de manera predominante a recién nacidos prematuros que empiezan a sobrevivir gracias a la revolución de los cuidados intensivos neonatales.

Otro punto clave en relación al desarrollo de nuevos horizontes terapéuticos en el manejo de los recién nacidos prematuros, es la aparición del surfactante y el uso de los esteroides antenatales como tratamiento de la inmadurez pulmonar. Su aparición tuvo una gran controversia en cuanto a que algunos estudios relacionaron su aplicación con un aumento de la incidencia de enterocolitis. Así parece haber una diferencia en cuanto a la incidencia y evolución en la era "presurfactante" con respecto a la incidencia de la enfermedad tras el empleo masivo acontecido décadas después.

Esto a su vez es controvertido en cuanto a que el empleo de estas terapias obtuvo una mayor supervivencia de neonatos prematuros que no sobrevivirían en épocas anteriores, y así la incidencia podría ser debida a un aumento de los potenciales pacientes y no a una relación directa entre el empleo de estas terapias y la aparición de la enfermedad.

1.1.4. Aparición de otras entidades clínicas

Así mismo el debate sobre si la ECN es una entidad única o incluye un espectro de patologías continúa a día de hoy.

Aunque existen algunas descripciones previas, es en 1988 cuando Aschner(13) , presenta una serie de casos de recién nacidos prematuros de muy bajo peso y describe la **perfo-**

ración intestinal focal (PIF) como entidad clínica independiente y diferente en cuanto a etiopatogenia, clínica y pronóstico de la ECN (14).

Los estudios posteriores a esta primera descripción, confirmaron esta entidad como independiente de ECN y demostraron una fuerte relación entre la administración postnatal de esteroides y la aparición de la misma (13, 15-18). Así en la actualidad la PIF se describe como la presencia de neumoperitoneo en ausencia de neumatosis y datos de isquemia intestinal aunque aún a día de hoy, en algunas bases de datos y estudios randomizados se sigue incluyendo en los estudios de ECN como estadio IIIb de la clasificación de Bell (19).

En los últimos años, numerosos estudios abogan por abandonar de manera definitiva los criterios diagnósticos de Bell como clasificatorios de pacientes afectados por ECN a favor de una nueva taxonomía: ANID “Acquired neonatal intestinal diseases” (20) “Enfermedades intestinales neonatales adquiridas” a pesar de esto los criterios clasificatorios de Bell siguen siendo los vigentes en la inmensa mayoría de estudios.

Tabla 2. ANID: “Acquired neonatal intestinal diseases”.

Clasificación de Bell	Clasificación de Bell modificada	Enterocolitis necrotizante vs Perforación intestinal focal	Subgrupos de Enterocolitis
Estima la progresión de la enfermedad según la afectación de mucosa y submucosa	Se elimina estadio I para reducir la inclusión de pacientes con ileo intestinal inespecífico	Clasificación de Gordon: estadio medico vs quirúrgico	Reduce a la enterocolitis necrotizante a un subgrupo de ANID
Estadio I: Ileo		ECN: neumatosis y/o gas portal	ECN en pacientes a término ECN asociada a transfusión
Estadio II: neumatosis	Estadio II:neumatosis	PIF: neumoperitoneo sin neumatosis	ECN asociada a proteínas de la leche de vaca.
Estadio IIIa: neumatosis + afectación sistémica	EstadiiIIIa: neumatosis + afectación sistémica	En caso de duda, se debe considerar tiempo al debut de la enfermedad en el diagnóstico ECN vs PIF	ECN en pacientes pretérmino con retraso en el inicio de la alimentación
Estadio IIIb: Estadio IIIa + perforación intestinal	Estadio IIIb: Estadio IIIa + perforación intestinal	Los hallazgos quirúrgicos o patológicos pueden revocar el diagnóstico clínico	ECN con datos infecciosos o linfocitosis Enteritis, ECN like Subgrupos basados en el peso, menor o mayor de 1250 gramos

Clasificación de Bell	Clasificación de Bell modificada	Enterocolitis necrotizante vs Perforación intestinal focal	Subgrupos de Enterocolitis
Clasificación de ECN según criterios clínicos	Basado en comparar ECN clínica vs ileo vs sepsis	Basado en la búsqueda de ECN francos	Se basa en identificar factores de riesgo para el desarrollo de estrategias de prevención

Gordon PV. *Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant* (20).

1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia

Aunque la incidencia real de la ECN es desconocida, se estima que afecta globalmente a 1 de cada 1000 recién nacidos vivos (21).

Varía significativamente según países y Unidades de cuidados intensivos neonatales, UCIN.

En Estados Unidos la ECN representa entre un 1 al 7% de todos los ingresos en UCI neonatal o 1 a 3 casos por cada 1000 recién nacidos vivos (22).

En Japón la incidencia global oscila entre el 1 y el 2% de los menores de 1500 gramos, se sitúa en un 7% en Austria, un 10% en Grecia, un 14% en Argentina y un 28% en Asia.

La incidencia disminuye a medida que aumenta la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Así según un estudio realizado por el "**National Institute of Child Health and Human Development**" entre 1999 y 2001 sitúa una incidencia variable en relación al peso al nacimiento (23):

- Peso entre 401-750 gramos: 11,5%.
- Peso entre 751-1000gramos: 9%.
- Peso entre 10001-1250 gramos 6%.
- Peso entre 1251-1500 gramos: 4%.

Tendencias similares se encuentran en otros estudios realizados en Reino Unido entre los años 2005 y 2006 y en Canadá entre los años 2003 y 2008 (24, 25).

Diversos factores contribuyen a esta variabilidad geográfica en la incidencia de ECN a lo largo del mundo, incluyendo la posibilidad de supervivencia de recién nacidos prematuros de muy bajo peso, el lugar de admisión del paciente, centro primario, secundario o terciario y los criterios diagnósticos utilizados, son fundamentalmente las causas de esta gran variabilidad.

1.2.2. ECN edad gestacional y peso al nacimiento

La ECN es una enfermedad que afecta fundamentalmente a pacientes prematuros de bajo peso.

Diversos estudios relacionan edad gestacional, peso al nacimiento y debut de la enfermedad.

La incidencia de ECN aumenta en forma inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Se estima que entre un 3-10% de los pacientes con una edad gestacional menor de 33 semanas y un peso al nacimiento menor de 1500 gramos pueden padecer la enfermedad (25).

El 90% de los afectados son menores de 34 semanas de gestación. El aumento de la incidencia y de la supervivencia de prematuros se ha relacionado con un aumento de la frecuencia de la misma en los últimos años. Aunque esto sigue siendo un tema controvertido, como en la mayoría de aspectos en esta entidad.

La incidencia de ECN en recién nacidos a término o prematuros tardíos varía ampliamente según las series (26).

Kliegman y Fanaroff (27) ya en 1981 presentan 123 pacientes con ECN con una edad gestacional media de 31 semanas y un peso medio de 1460 gramos. De ellos solo el 7,3% eran recién nacidos a término y el 10,5% eran pequeños para su edad gestacional.

Lemons et al (28) presentan en una muestra de pacientes entre los años 1995 y 1996 una relación inversa entre la incidencia de ECN y el peso al nacimiento, siendo mayor en aquellos pacientes entre 500 y 750 gramos 14% frente a un 3% en pacientes con un peso comprendido entre 1251 y 1500 gramos.

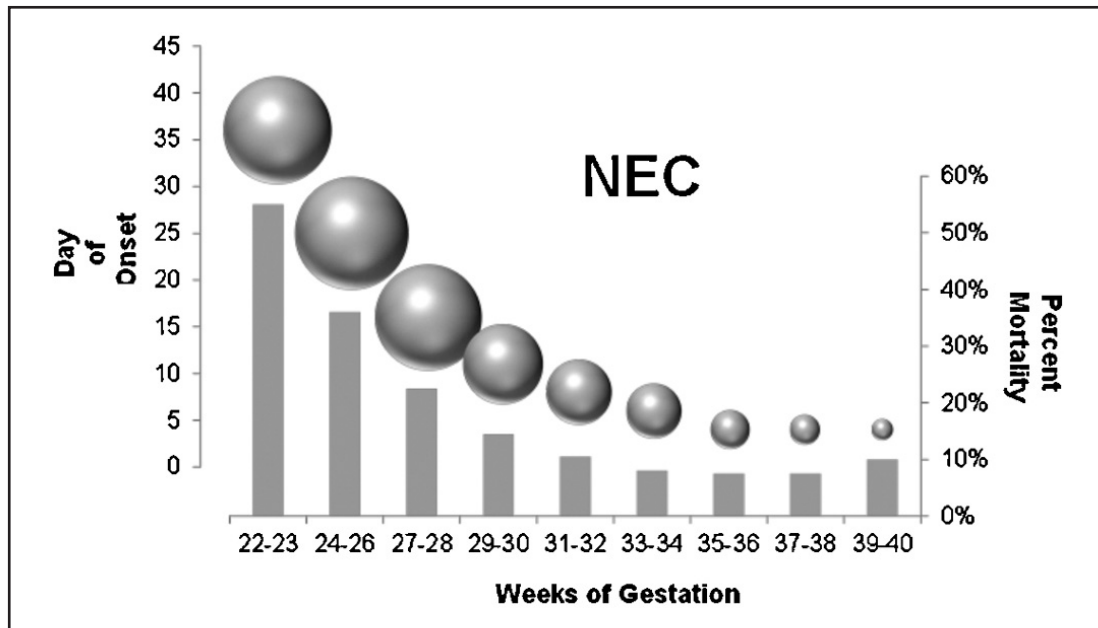
Wilson et al calcularon el riesgo de desarrollo de ECN según el peso al nacimiento. Así el riesgo de desarrollo de ECN disminuye proporcionalmente a mayor peso al nacimiento. Describen a su vez una reducción drástica de desarrollo de ECN cuando el peso al nacimiento alcanza el equivalente en edad a 34-35 semanas de gestación y lo relaciona con el hecho de que alrededor de la semana 34-35 cuando se alcanza una actividad peristáltica normal intestinal así como una permeabilidad adecuada de la barrera mucosa intestinal (29).

1.2.3. ECN y debut según edad gestacional

Ya en 1980, Teasdale describe la existencia de una relación inversa entre el debut de la enfermedad y la edad gestacional (30). Según este estudio los pacientes que desarrollaron ECN en la primera semana de vida eran más maduros, con una media de edad gestacional de 36,1 semanas que aquellos que presentaron ECN de debut más tardío, media de 33,4 semanas en debut superior a una semana de vida.

Esta observación es debida a la hipótesis de que cierto grado de maduración del sistema inmune es necesario para el desarrollo de ECN, así a mayor prematuridad más tiempo tardará el paciente afecto en alcanzar una maduración intestinal necesaria para el desarrollo de ECN.

Figura 2: Relación entre semanas de gestación, días de debut de la ECN y mortalidad.



P.V. Gordon, J.R. Swanson / *Pathophysiology* 21; 2014 13–19 (31).

1.2.4. Aspectosepidemiológicos generales

La ECN representa la urgencia quirúrgica más frecuente durante el periodo neonatal con una mortalidad elevada entre el 15 y el 50%, variable según las series y países (32-34).

1.2.5. Factores de riesgo

1.2.5.1. Prenatales:

– Sexo masculino:

Mayor riesgo de mortalidad asociada a enterocolitis necrotizante en varones (35).

– Raza negra:

Recientes estudios asocian raza negra a una mayor incidencia de padecer ECN (36) Norway: 1992.

Además ser varón y de raza negra asocia tasas de mortalidad más elevadas.

– Isquemia intestinal:

Entre los factores etiopatogénicos del desarrollo de ECN una de las hipótesis establece que, la reperfusión intestinal secundaria a isquemia, estimula la cascada inflamatoria con el consiguiente daño vascular y de la mucosa intestinal en áreas localizadas del intestino, por tanto cualquier condicionante materno que estimule esta isquemia será considerado como potencial factor de riesgo prenatal.

Entre ellos se incluyen:

– **Uso materno de drogas:**

Especialmente COCAINA potente vasoconstrictor esplácnico (37).

La exposición prenatal a cocaína se ha relacionado con diversos eventos perinatales adversos que incluyen muerte fetal, desprendimiento placentario, crecimiento intrauterino retrasado, parto pretérmino, muerte súbita neonatal, e hipertensión materna (38, 39).

El mecanismo por el cual la cocaína originaría estos efectos adversos está relacionado con un aumento de las resistencias vasculares uterinas, una disminución del flujo uterino y una insuficiencia placentaria crónica que originaría hipoxia fetal, hipertensión y taquicardia (40).

Diversos estudios relacionan el uso de cocaína prenatal y los efectos vasculares e inflamatorios en el tracto gastrointestinal del neonato expuesto, identificando aumento de las resistencias vasculares mesentéricas, y una disminución del flujo evidenciado por Doppler (41), así como severos cambios inflamatorios en útero, placenta y tracto GI del neonato.

López presenta en un estudio realizado en una incidencia de enterocolitis necrotizante de 12% en pacientes expuestos a cocaína frente a un 3% de pacientes no expuestos, a su vez describe un riesgo aumentado de debut precoz de la enfermedad en los 7 primeros días de vida en el grupo expuesto (42).

Por otra parte Hand et al presenta un estudio entre pacientes con peso comprendido entre 750 y 1500 gramos en el que compara 48 pacientes con exposición prenatal a cocaína con 101 pacientes no expuestos sin encontrar diferencias entre la incidencia de ECN en el grupo expuestos a cocaína intraútero frente aquellos no expuestos (43).

A pesar de los efectos bien conocidos de la cocaína, es difícil establecer una relación causal definitiva con el desarrollo de ECN, y así los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes y presentan resultados contradictorios.

A su vez se suma el hecho de que el uso materno de cocaína, suele ir acompañado del abuso de otras sustancias como alcohol, tabaco y otro tipo de drogas y por tanto estas madres están expuestas a mayor riesgo de prematuridad, bajo peso para la edad gestacional o ambos, factores a su vez de riesgo para el desarrollo de ECN.

– **Tabaco:**

la nicotina y otros tóxicos contenidos en los cigarrillos pueden alterar en entorno uterino y conducir al desarrollo de lesiones microvasculares que pudieran ser causa de ECN (44).

También la marihuana se considera implicada en el descenso del flujo mesentérico que a su vez sería uno de los desencadenantes de enterocolitis.

– **Hipertensión materna:**

Incluida hipertensión inducida por el embarazo (45, 46) puede conllevar una disfunción placentaria.

Así Bashiri et al en un estudio prospectivo relacionan la hipertensión materna como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECN en pacientes con un peso al nacimiento menor de 1500gramos (46).

Uno de los tratamientos más frecuentes para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo es el sulfato de magnesio y Ghidini et al no encontraron diferencias en el desarrollo posterior de ECN tras la administración del mismo en madres con hipertensión arterial (37).

- **Diabetes (47).**
- **Masa corporal (47).**
- **Infecciones maternas (48, 49).**

Desfrere et al describen la relación entre madres portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana y el desarrollo de ECN (50). Según este estudio las madres afectadas por VIH tienen un riesgo 6,6 veces mayor de tener un hijo afecto de ECN que aquellas no portadoras de esta entidad. No obstante este estudio presenta limitaciones y finalmente los autores recomiendan una monitorización estrecha de los neonatos prematuros hijos de madres con VIH.

- **Corioamnionitis:**

La corioamnionitis es proceso proinflamatorio prenatal que involucra a la placenta y a las membranas fetales y que puede desempeñar un papel importante en el desarrollo ulterior de ECN (51). Sin embargo los estudios son contradictorios, si bien algunos no encuentran asociación significativa entre la presencia de corioamnionitis y el desarrollo de ECN, otros si relacionan esta entidad con un aumento del riesgo de desarrollo de enterocolitis.

Estos resultados poco esclarecedores pueden ser debidos a controversias metodológicas en la realización de estos estudios que provoquen heterogeneidad en los resultados y dificultad de interpretación de los mismos.

- **Problemas relacionados con el flujo placentario:**

Que condicionen crecimiento intrauterino retrasado (45, 46), las alteraciones placentarias restringen la cantidad y calidad de los nutrientes del feto en desarrollo y conducen a un crecimiento intrauterino restringido que puede conducir a un compromiso metabólico sobre todo si se combina con otros factores de riesgo prenatal.

- **Exposición materna a corticoides y antibióticos:**

La microbiota intestinal del neonato depende en gran medida de la flora vaginal y gastrointestinal materna (52, 53).

La exposición materna a antibióticos de amplio espectro puede alterar esta flora nativa y condicionar al neonato a un aumento de riesgo de desarrollo de enterocolitis(54, 55).

La administración antenatal de antibióticos como tratamiento de complicaciones debidas a la gestación tales como ruptura prematura de membranas, parto prematuro o corioamnionitis es una práctica frecuente a día de hoy. Así estudios relacionan la exposición materna a amoxicilina-clavulánico (56-58) y el desarrollo de ECN aunque otros estudios no encuentran asociación (59, 60).

Así ocurre con el uso de corticoides antenatales con resultados contradictorios según los estudios revisados.

1.2.5.2. Intraparto

Los factores de riesgo intraparto que pueden contribuir al desarrollo de enterocolitis necrotizante se relacionan así mismo con fenómenos de compromiso hipóxico- isquémico y exposición bacteriana.

- parada cardíaca materna.
- prolapso de cordón.
- desprendimiento de placenta.
- corioamnionitis (51).
- parto vaginal (61).

1.2.5.3. Postparto y perinatales

Los eventos periparto, incluida la necesidad de reanimación en la sala de parto y los tratamientos recibidos por el neonato en los primeros días de vida, indudablemente juegan un papel primordial en el desarrollo de ECN.

– Anomalías congénitas cardiovasculares:

Los pacientes con anomalías congénitas cardíacas presentan una tasa mayor de afectación gastrointestinal, tales como ECN, PIF o íleo paralítico, en especial en el caso de anomalías cianóticas o en aquellos pacientes postoperados.

Así mismo, además de la presencia de estas malformaciones la isquemia secundaria a la cate-terización o a la cirugía contribuye a un aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante.

La presencia de más de una anomalía cardíaca aumentala tasa de mortalidad debida a complicaciones gastrointestinales (62).

– Ductus arterioso persistente, DAP:

Destaca como importante factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis neonatal (63-65).

El ductus persistente del prematuro provoca un gran cortocircuito de izquierda a derecha, con caída o robo del flujo sistémico en la diástole, que repercute directamente en el flujo mesentérico.

Se estima que hasta un 70% de los neonatos con peso entre 1000 y 1500 gramos y un 30-35% de aquellos de bajo peso extremo, menor de 1000 gramos van a presentar cierre espontáneo del mismo en los 7 primeros días de vida (66, 67). Si el mismo persiste y es hemodinámicamente significativo y sintomático precisará medidas terapéuticas para su cierre entre las que encontramos alternativas médicas y cierre quirúrgico (68, 69).

Tanto la indometacina como el ibuprofeno se han utilizado para el cierre médico del DAP y su eficacia se estima en torno al 60-80% (70).

Diversos estudios señalan el **ibuprofeno como medicación de elección** para reducir del riesgo de desarrollo de ECN, dada su comparable efectividad en el cierre y sus menores efectos adversos(71, 72).

En 1997 Grosfeld presentó una incidencia de ECN del 35% (73) en pacientes tratados médicamente con indometacina para cierre de DAP. En contraposición 2 estudios realizados en más de 500 pacientes prematuros de bajo peso que recibieron indometacina como tratamiento del ductus arterioso persistente, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo placebo, por lo que concluyen que la indometacina por sí misma no sería causa suficiente para el desarrollo de ECN (74, 75) sin embargo la indometacina se relaciona con la disminución del flujo vascular a diferentes órganos, lo cual en el contexto de la prematuridad y en combinación con otros factores de riesgo puede aumentar el riesgo de desarrollo de ECN (76).

Otro reciente estudio compara la eficacia del paracetamol frente a la indometacina para el cierre del mismo, y afirma que el paracetamol no es superior a la indometacina en términos de eficacia pero si presenta mayor seguridad y disminución de efectos adversos entre los que destaca el desarrollo de ECN (77).

– **Cateterización umbilical:**

La cateterización de la arteria umbilical se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de ECN debido a la isquemia intestinal secundaria a los efectos de esta cateterización arterial en la circulación mesentérica.

Recientemente se han estudiado los efectos de esta cateterización a nivel venoso umbilical. Así mismo un estudio de 2017, relaciona la mal posición venosa de este catéter a nivel venoso portal o de ductus venoso, como un importante factor de riesgo de desarrollo de ECN (78).

– **Ventilación mecánica:**

Gregory evaluó la presencia de predictores clínicos para el desarrollo de ECN en 247 prematuros, mediante un estudio controlado, para desarrollar un perfil clínico de pacientes en riesgo de desarrollo de ECN (61).

En este estudio aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica durante el periodo neonatal presentaron 13 veces más riesgo de desarrollo de ECN que aquellos controles que no precisaron soporte ventilatorio. Así mismo refiere que aquellos pacientes que no recibieron nutrición enteral mediante lactancia materna presentaron 6,4 veces más riesgo y que la combinación de ambos factores resultaba en un aumento de 28,6 veces más riesgo de padecer ECN frente a los controles.

Otros factores de riesgo registrados en este estudio fueron necesidad de ventilación mecánica no invasiva, intubación orotraqueal en la sala de partos, parada cardiaca o necesidad de soporte hemodinámico, episodios de hipotensión o inestabilidad hemodinámica y episodios de hipotermia. Así presenta como prototipo de paciente de alto riesgo aquel neonato con un peso al nacimiento entre 500 y 1000 gramos, menor de 28 semanas de gestación, que preciso de resucitación en la sala de partos, con episodios de inestabilidad hemodinámica en el periodo neonatal y que recibió nutrición enteral mediante lactancia materna o artificial.

– **Inhibidores de la bomba de protones:**

Un estudio de caso-control relaciona uso de bloqueadores H2 y desarrollo de ECN aunque presenta afirmaciones contradictorias (79).

– **Antibioterapia empírica pre y perinatal:**

Otro problema añadido para el neonato prematuro es la supresión/alteración de su microbiota intestinal con la administración de antibióticos.

Los antibióticos alteran la composición y la función metabólica de la microbiota intestinal (80).

Su uso prolongado provoca un sobrecrecimiento de especies potencialmente patógenas.

En 2011 Alexander et al presentaron un estudio en el que relacionan directamente la duración de la antibioterapia con el riesgo de ECN en pacientes sin antecedentes de sepsis previa(81).

Muchos recién nacidos prematuros son tratados de manera empírica con antibióticos en dos etapas, de manera prenatal a través de la antibioterapia recibida por sus madres y de manera precoz en la etapa postnatal. Esta antibioterapia empírica que en muchas UCIN se administra tras ser etiquetados estos pacientes como pacientes con potencial "riesgo de infección" debido a diferentes patologías, corioamnionitis materna, ruptura prolongada de membranas, test de estreptococo positivo... suprimen la flora intestinal del neonato prematuro y esta alteración está relacionada con riesgo aumentado de desarrollo de NEC (54, 82).

Así mismo la ausencia de exposición del intestino inmaduro a esta antibioterapia empírica o la reducción temporal de la exposición a la misma disminuye el riesgo de desarrollo de NEC (81, 83).

Más recientemente cabe destacar que el empleo del tipo de antibiótico está tomando relevancia en los últimos estudios realizados al respecto. Inicialmente ampicilina y gentamicina son los antibióticos más frecuentemente empleados. En 2012 se publicó en relación a esto un estudio retrospectivo en el que se constató una reducción de 10 veces la incidencia de NEC cuando los centros participantes en el estudio rotaban la antibioterapia a piperacilina-tazobactam como antibioterapia empírica ante la sospecha de sepsis neonatal.

– **Trasfusiones:**

Diversos artículos, relacionan desarrollo de ECN en las horas posteriores a una transfusión de concentrado de hematíes bajo el nombre de "enterocolitis asociada a transfusión" (84, 85).

Se ha publicado recientemente que, hasta un tercio de los neonatos de muy bajo peso al nacimiento que desarrollan ECN, recibieron en las 48 horas previas al comienzo de los síntomas una transfusión de concentrado de hematíes (86, 87).

Es importante destacar que la mayoría de estos estudios son retrospectivos, y por tanto no existe la certeza de que la asociación causa-efecto sea definitiva, o por el contrario, la necesidad de recibir una transfusión es únicamente un indicador de gravedad en la que se encuentran los pacientes susceptibles de desarrollo de enterocolitis.

Aunque la patogenia de esta entidad está aún poco esclarecida, una de las hipótesis propone que la administración de nutrición enteral durante la transfusión de concentrado de hematíes altera la circulación intestinal predisponiendo a los tejidos a padecer fenómenos isquémicos (88, 89).

Uno de los estudios más recientes en relación a esto establece que la circulación mesen-térica durante una transfusión de concentrado de hematíes no está relacionada con la ad-ministración de alimentación enteral, sin embargo refiere que aquellos niños alimentados durante la transfusión presentan en las 15 horas siguientes a la misma, una disminución postprandial de la oxigenación tisular mesentérica en relación con aquellos niños que no recibieron alimentación durante la misma (90).

La ECN asociada a transfusión presenta una asociación más fuerte con neonatos que reci-bieron una toma completa en las 24 horas previas a la transfusión, en especial de lactancia artificial y estos pacientes presentan tasas más altas de requerimiento quirúrgico (87).

El perfil de paciente que desarrolla "enterocolitis asociada a transfusión" es un neonato me-nor de una semana y media de vida, menor de 500 gramos de peso, que asocia ductus arterioso persistente y que recibe ventilación mecánica (91).

Algunos centros han desarrollado protocolos que limitan las transfusiones en estos pacien-tes o aseguran que la nutrición no es recibida en las horas previas a la misma (47).

– Alimentación enteral:

La cantidad y el tipo de alimentación enteral recibida por el neonato es uno de los campos más investigados en los últimos años como factor de riesgo para el desarrollo de ECN.

Se estima que en torno al 90% de los pacientes que han desarrollado ECN habían recibido nutrición enteral previa (92, 93), y de estos, aquellos que habían recibido lactancia artificial presentan tasas más altas de afectación que aquellos que recibieron lactancia materna (94-96).

Sin embargo en cuanto a este controvertido aspecto de la etiopatogenia de la ECN di-ferentes estudios plantean diferentes pautas de alimentación enteral sin llegar a ningún consenso.

Diversos estudios relacionan que, una **alimentación enteral agresiva** en neonatos prema-turos originaría un estasis de este sustrato intraluminal debido a la dismotilidad intestinal asociada a prematuridad (97). Este estasis intraluminal conduciría a una dilatación intes-tinal y a una subsecuente alteración de la barrera epitelial intestinal (97-99). La presencia de dilatación intestinal por tanto, en un ambiente disbiótico, caracterizado por coloniza-ción intestinal de una microbiota anormal distorsiona la señal de crecimiento y reparación de enterocitos de la barrera epitelial conduciendo a una respuesta inflamatoria excesiva, apoptosis y necrosis intestinal (100, 101).

Por ello diferentes estudios analizan pautas de alimentación en cuanto a volumen e inicio de la misma como posibles factores de riesgo de desarrollo de ECN.

En cuanto al volumen de alimentación enteral un metaanálisis realizado en 2008 con 396 niños, no encontró efecto significativo para la prevención de la enterocolitis y la reducción de la mortalidad al comparar el efecto del incremento lento contra rápido 24ml/kg/día vs 35ml/kg/día en las tomas de leche (102).

En relación al inicio de la alimentación enteral, tampoco se encontraron diferencias, en cuanto al riesgo de desarrollo de ECN ni mortalidad asociada, en un metaanálisis de 600 recién nacidos comparando el inicio de la vía oral de manera temprana, menos de 4 días, y

tardía, 5 a 7 días, posteriores al nacimiento. Y si se obtuvo un retraso en completar la alimentación y un aumento de la estancia hospitalaria asociada (103).

Lo que está claramente establecido es que el retraso en la introducción de la alimentación por miedo al desarrollo de ECN en el paciente prematuro implica un aumento del número de días de cateterización central para nutrición enteral que a su vez implica un aumento del riesgo de sepsis, un retraso en la maduración intestinal postnatal y de estancia hospitalaria hasta alcanzar una alimentación enteral completa y por todo ello no se recomienda como estrategia de prevención de ECN (95).

Durante muchos años se postuló la teoría de que la alimentación con fórmula artificial es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NEC debido a sus altos niveles de ácidos grasos tóxicos para las células (91) y debido a su carencia de factores protectores entre los que se incluyen IgA, lisozimas, y factor activador de la acetilhidrosilasa plaquetaria todos ellos protectores intestinales durante etapas de estrés (104).

Parece por todo ello que lo más aceptado de manera global es la utilización de *estrategias establecidas de alimentación*. Estas implican el inicio de una alimentación trófica precoz, que consiga un estímulo para la maduración intestinal mediante la administración de pequeños volúmenes de alimentación enteral durante 7 a 10 días en pacientes prematuros de alto riesgo, seguida de un avance progresivo y moderado hasta alcanzar la nutrición enteral completa (105).

– **Formulas hiperosmolares y administración de fármacos:**

La osmolaridad y composición de la alimentación enteral se han asociado durante años con un aumento del riesgo de desarrollo de ECN. El aumento de la osmolaridad provoca un ralentecimiento del vaciado gástrico, lo que puede contribuir al estasis intraluminal y el sobrecrecimiento bacteriano.

Ya en 1975 Book presenta un estudio prospectivo de 16 pacientes prematuros en los que compara el riesgo de ECN entre aquellos alimentados con fórmula artificial, osmolaridad de 650 mOsm/Kg, frente a los alimentados con leche materna, osmolaridad de 350 mOsm/kg y presenta una tasa de desarrollo de ECN del 85% en aquellos que recibieron fórmula artificial frente al 25% de los alimentados con leche materna (106).

En 1981 Grantmyre presentan el caso de un paciente fallecido por el desarrollo de ECN total tras la administración de un contraste con osmolaridad de 1900 mOsm/kg utilizado como tratamiento de íleo meconial (107).

Diversos estudios se han realizado a lo largo de estos años comparando diferentes tasas de osmolaridad de la alimentación recibida por los pacientes prematuros, siendo todos ellos favorables a que una hiperosmolaridad en la alimentación podría ser causa de agresión de la barrera mucosa y ser uno de los factores favorecedores del desarrollo de ECN.

Más recientemente, en un estudio de 2013, no se demuestra asociación entre la aparición de enterocolitis secundaria a la osmolaridad de las fórmulas y/o leche materna, las cuales no rebasan los 450 mOsm (108).

Muchas medicaciones orales como vitaminas utilizan preparados hiperosmolares que podrían conducir a una lesión de la barrera mucosa intestinal.

Entre ellos se encuentran la Vitamina E empleada para tratar la retinopatía del prematuro, su utilización oral en preparado hiperosmolar se relaciona con el desarrollo de ECN, no así en su forma intramuscular. Así mismo el lactato cálcico en su preparación hiperosmolar está igualmente relacionado en diversos estudios con el desarrollo de ECN.

El mecanismo por el que estos preparados hiperosmolares pueden provocar un aumento del riesgo de desarrollo de ECN no está claramente establecido pero se propone una disminución del flujo sanguíneo intestinal secundario a un paso rápido desde el espacio intravascular al intraluminal (109).

– **Agentes farmacológicos:**

Derivados de la xantina, como la teofilina o la aminofilina, utilizados en el tratamiento de las apneas de la prematuridad, reducen la motilidad intestinal y producen radicales libres durante su metabolismo a ácido úrico, han sido descritos en su asociación con el riesgo de desarrollo de ECN.

Otros como Epinefrina, o cafeína, diversos estudios recientes sugieren una potencial asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de enterocolitis (110).

1.2.5.4. ECN esporádica:

LA ECN afecta de manera predominante a **recién nacidos prematuros** (111, 112).

Destacar como datos globales:

Durante la década de los 70 el paciente potencialmente afectado por enterocolitis era un recién nacido mayor de 30 semanas de gestación.

Globalmente tan solo del 7-15% de todos los casos de NEC acontecen en recién nacidos a término o post término (113).

Más del 85% de los casos afectan a recién nacidos prematuros de muy bajo peso < 1500gr o muy prematuros, edad gestacional <32 semanas (114).

La edad de debut es inversamente proporcional con la edad gestacional al nacimiento(112) pero existe una marcada variabilidad entre hospitales y países (63).

La incidencia varía según las series de 0,5 a 5 por cada 1000 recién nacidos vivos(115) y supone un 7,7% de los ingresos en UCI neonatal (22).

Esta variabilidad también está presente entre instituciones. Estudios multicéntricos, basados en grandes bases de datos poblacionales demuestran una prevalencia global estimada del 7-11% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento(35).

Su incidencia aumenta en forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento, estimándose una tasa de entre el 6 y el 7% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento, menor de 1500 gr.

– **Enterocolitis necrotizante esporádica en pacientes a término:**

En torno al 10-15% de las enterocolitis necrotizantes afectan a recién nacidos a término o casi a término, de más de 37 semanas de gestación (116).

Los pacientes a término que desarrollan ECN suelen tener otros factores de riesgo prenatales y perinatales asociados, como crecimiento intrauterino retrasado, corioamnionitis, diabetes gestacional, policitemia, hipoglucemia neonatal, sepsis, transfusiones (45).

En muchos de estos casos, el hallazgo patológico común es la tendencia a presentar la enfermedad localizada a nivel de válvula ileocecal y colon ascendente lo que sugiere una fisiopatología isquémica.

Entre aquellas anomalías que condicionan isquemia mesentérica se han postulado bajos índices de Apgar, asfixia perinatal, sepsis o defectos congénitos, sobre todo gastrointestinales y cardíacos (117).

Entre las anomalías cardíacas de pacientes a término con afectación por esta entidad destaca la hipoplasia de cavidades izquierdas y coartación aórtica que condicionan hipoxia tisular y, o hipoperfusión (118).

Así estos pacientes desarrollan ECN como complicación de su estancia en UCIN debida a su enfermedad concomitante.

La fisiopatología de esta entidad en los recién nacidos a término difiere claramente de los pacientes prematuros. Así mismo su debut clínico, más precoz, habitualmente en los primeros días de vida (119) y con la rectorragia como síntoma precoz por ser el colon el principal afectado, su mejor pronóstico y su morbimortalidad.

Los pacientes a término presentan, por tanto, ECN de manera precoz en la etapa postnatal (120) así recientes estudios sugieren que el debut en estos pacientes puede ser un factor pronóstico (25).

1.2.5.5. *ECN epidémica:*

La mayoría de los casos de ECN son esporádicos, sin embargo en ocasiones esta entidad cursa en forma de brotes epidémicos, lo que sugiere que un factor transmisible infeccioso, puede contribuir al desarrollo de esta entidad. Esto está respaldado por el hecho de que durante los brotes, los agentes infecciosos comunes, se han aislado de sangre, heces y/o líquido peritoneal.

Las enterocolitis necrotizantes que aparecen en el trascurso de un brote epidémico en la UCI neonatal continúan aconteciendo, así los centros de control y prevención de enfermedades epidémicas continúan recomendando a los hospitales que traten estos brotes con medidas de aislamiento y de protección frente a la transmisión de la misma como realizan con las infecciones de origen nosocomial (121).

1.3. **Etiopatogenia:**

En la actualidad la etiopatogenia exacta de la enterocolitis necrotizante persiste, a pesar de las múltiples investigaciones realizadas en las últimas décadas, **desconocida**.

Aunque la necrosis isquémico- hemorrágica es el evento final de esta entidad, la interacción entre la microbiota, el sustrato intraluminal intestinal, y las alteraciones inmunológicas del huésped inmaduro son los desencadenantes de la patogenia de la ECN.

Esta etiopatogenia difiere en pacientes a término o prematuros tardíos en los cuales el fenómeno de hipoxia-isquemia es el precursor común de esta entidad, en relación a pacientes prematuros en los cuales la respuesta inflamatoria es el principal desencadenante del inicio de la enfermedad.

La teoría, por tanto más aceptada es la **multifactorial** que sostiene que, en un **huésped predispuesto**, uno o varios factores predisponentes, factores gatillo "triggering factors" pueden iniciar una secuencia de eventos que finaliza con la **necrosis** intestinal a través de una **vía inflamatoria isquémica común (115)**.

Dichos "disparadores" pueden actuar de forma aislada o conjunta, no siendo necesaria la presencia simultánea de todos ellos.

Entre ellos tan solo la **prematuridad** y la presencia de un **sustrato intraluminal** han podido ser científicamente implicados en el desarrollo de esta entidad (92, 122).

Prematuridad:

Es el factor de riesgo más claramente establecido para el desarrollo de esta entidad.

Esta patología raramente afecta a recién nacidos a término, con tasas que varían según las publicaciones consultadas entre el 7 y el 15% del total de ECN.

La mayor parte de los pacientes afectados por esta entidad son, por tanto, recién nacidos prematuros y el riesgo de desarrollo de la misma es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento (123).

Prematuridad en la etiopatogenia de la enterocolitis necrotizante implica:

- Inmadurez de la motilidad intestinal:

La motilidad del intestino del prematuro es considerablemente menor y menos organizada que en el neonato maduro, así mismo el vaciamiento gástrico está retrasado. En consecuencia se favorece la intolerancia alimentaria, el estasis y sobredesarrollo bacteriano (124).

- Inmadurez de la capacidad de digestión de los nutrientes aportados:

la malaabsorción es frecuente en estos pacientes, y esto es debido a una inmadurez del epitelio intestinal y de las microvellosidades(125).

- Reducción de la concentración de enzimas proteolíticas:

Así los fermentos no digeridos de lactosa y ácidos grasos de cadena corta dan como resultado la producción de gas hidrógeno y dióxido de carbono (126).

- Deficiente actividad enzimática del intestino prematuro:

Que hace que la exposición del intestino a toxinas bacterianas y otras moléculas no digeridas se incremente. Así mismo la secreción gástrica de ácidos es menor en el prematuro, facilitando esta hipoclorhidria la colonización anormal del intestino, ya que la acidez constituye la primera fase de defensa intestinal.

– **Inmadurez de la regulación de la circulación intestinal:**

Tras un periodo de bajo flujo circulatorio intestinal la consiguiente reperusión origina radicales libres que en el intestino inmaduro pueden causar daño celular y a las membranas mitocondriales y alterar así la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal.

– **Inmadurez de la función barrera intestinal con mayor permeabilidad:**

El manto de mucina intestinal es insuficiente y presenta una composición diferente en el intestino del prematuro. La menor cantidad de matriz intercelular da lugar a uniones menos estrechas, que conducen a una mucosa intestinal más permeable a los carbohidratos, proteínas y en especial a las bacterias.

– **Inmadurez del sistema de defensa inmune intestinal:**

Los neonatos menores de 34 semanas presentan un menor número de linfocitos B y T, menor función de neutrófilos, activación deficiente de macrófagos, disminución de la respuesta de la inmunoglobulina A secretora, menor producción y función de citocinas, todo esto altera los sistemas de defensa intestinal que actúan limitando la entrada de patógenos al organismo.

Existe consenso en reconocer al prematuro como potencial afecto de esta entidad por las características previamente descritas, sin embargo aún no es posible definir por qué solo algunos de ellos desarrollan enterocolitis necrotizante.

Alimentación:

La presencia de un sustrato intraluminal se considera factor predisponente necesario para el desarrollo de ECN. Así un 90% de los pacientes afectados habían recibido nutrición enteral previo debut de la enfermedad. Un 10% nunca habían recibido alimentación enteral previa (127).

La alimentación enteral contribuye al desarrollo de ECN dado que tanto la leche materna como las fórmulas artificiales sirven como sustrato para el sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Diferentes hipótesis han sido consideradas en relación a la presencia de sustrato alimentario; la osmolaridad, la tasa de progresión o aumento, la forma de alimentación, intermitente o continúa, la elección de la fórmula o leche humana, el inicio precoz o tardío de la misma.

Ni la toma trófica (105, 128, 129) ni el ritmo de incremento de la toma (130) o la edad de inicio del aporte enteral (131) se asocian al riesgo de ECN.

Por el contrario un avance nutricional lento o el retraso del inicio de la nutrición enteral se asocian a un aumento del tiempo en establecer la nutrición enteral completa y a un retraso en la ganancia ponderal del prematuro.

Se ha descrito por el contrario un efecto protector de la leche materna en comparación con diferentes fórmulas artificiales.

Alimentación mediante fórmula hiperosmolar así como el uso de medicaciones hiperosmolares o contrastes se han descrito como factores predisponentes para la lesión de la mucosa intestinal (106).

Fármacos como la teofilina, multivitamínicos o fenobarbital contienen aditivos hipertónicos que pueden irritar la mucosa intestinal. La instilación intestinal de contrastes hiperosmolares durante la realización de procedimientos diagnósticos radiológicos pueden agredir así

mismo la mucosa intestinal debido a la distensión intestinal que generan, el intercambio de fluidos y la isquemia. Por ello ante la necesidad de realizad cualquier estudio contratado deben emplearse contrastes isotónicos.

Isquemia:

En la actualidad aún persiste sin esclarecer si la caída del flujo sanguíneo intestinal es un fenómeno primario o secundario a la enfermedad.

La caída del flujo mesentérico pone en marcha mecanismos reguladores de protección. El daño por reperfusión se acentúa con el contenido intraluminal de leche debido al mayor componente lipídico.

Diferentes situaciones clínicas con la isquemia como denominador común y que conducen a hipoperfusión intestinal tales como hipoxia perinatal, persistencia de ductus arterioso persistente, apneas, hipotensión, fallo cardiaco, canalización de arteria umbilical, policitemia, exposición a cocaína... Se han implicado en la patogenicidad de la ECN aunque esta inestabilidad hemodinámica no ha podido ser claramente implicada es su origen.

Colonización bacteriana:

Desde las descripciones iniciales de la enfermedad, las bacterias se consideran un punto importante en la patogenicidad de la ECN.

Las bacterias más frecuentemente implicadas en ECN son *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Estafilococo Aureus*, *Estafilococo Epidermidis*, *Enterococo*, *Pseudomonas Aeruginosa* *Clostridium Perfringens* (132, 133).

Teorías recientes se centran, no en un único patógeno, sino en un desequilibrio microbiano generalizado de la flora intestinal, también conocido como **disbiosis**.

Durante muchos años se aceptó el dogma de que intraútero el intestino del feto se mantiene estéril y no colonizado con bacterias hasta el momento de la ruptura de membranas.

Estudios recientes sugieren que las membranas fetales, no son impermeables a las bacterias y por tanto, muchos fetos están de manera prenatal expuestos a los gérmenes presentes en el líquido amniótico (134).

El impacto de esta exposición prenatal no está claro.

Aunque la colonización precoz del intestino del prematuro está influenciada por el tipo de parto (135), vaginal vs cesárea, la colonización posterior está influenciada a su vez por el tipo de alimentación, lactancia materna vs fórmula artificial.

Así el tipo de alimentación y el patrón de colonización intestinal pueden determinar el riesgo para el desarrollo de ECN.

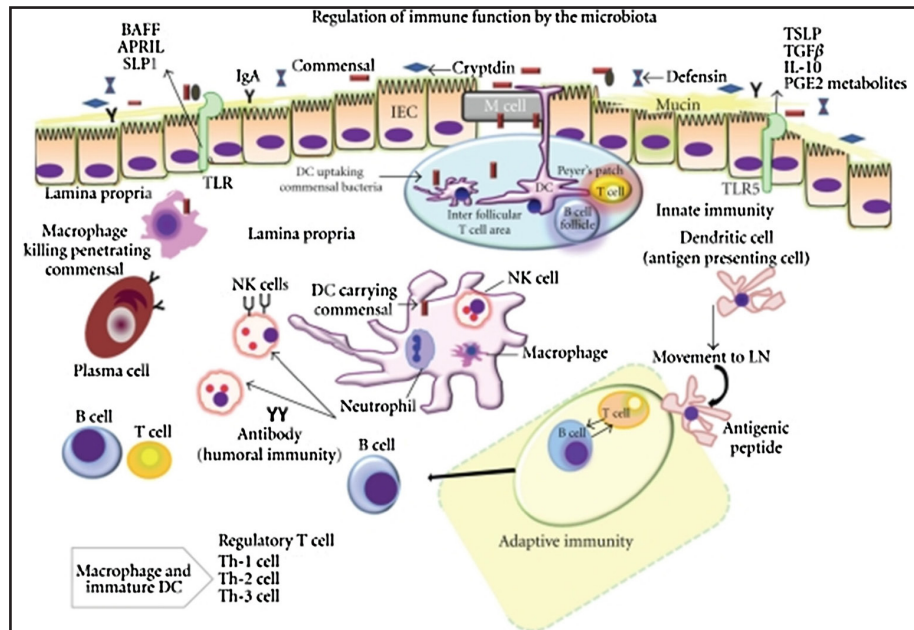
Los pacientes alimentados con leche materna, son colonizados predominantemente con *bifidobacterias* y *bacteroides*, las cuales ayudan al control del crecimiento de bacterias gram negativas. En contraposición los pacientes alimentados con leche artificial son colonizados fundamentalmente por *enterobacterias*, *bacteroides* y *clostridium* (136).

El intestino del prematuro es alimentado de manera precoz antes de que su desarrollo se

haya completado, además su sistema inmune es inmaduro, es frecuentemente alimentado con leche fortificada mediante la colocación de sondas naso u oro gástricas y crece en un ambiente hospitalario en el que están presentes muchas bacterias atípicas comparadas con la flora intestinal normal.

Estos factores asociados a un desarrollo inmaduro de la flora normal intestinal, promueven un microbioma caracterizada por una diversidad global disminuida en relación con el intestino del niño a término (137).

Figura 3. Regulación de la función inmune por la microbiota intestinal.



TN, Neu J. *Decoding the enigma of necrotizing enterocolitis in premature infants* (138).

Así la microbioma del intestino del pretérmino tiene una composición aumentada de bacterias potencialmente patógenas como *Escherichia coli*, *Estafilococo* y *diferentes especies de klebsiella*.

La disrupción de la flora intestinal normal "disbiosis" se asocia a múltiples patologías. Una flora intestinal normal permite un adecuado desarrollo del sistema inmune y limita la colonización entérica por bacterias patógenas (139). Esta disrupción en el intestino del prematuro conduce a un estado proinflamatorio que permite la traslocación de patógenos a través del epitelio intestinal.

La importancia bacteriana en la patogenia de la ECN está presente en diversas aseveraciones:

- -ECN ocurre de manera episódica en forma de brotes, afectando a pacientes en el mismo tiempo lugar por el mismo patógeno: ECN epidémica.
- -Durante estos brotes el patógeno puede ser aislado del paciente y sus cuidadores.
- -ECN ocurre en pacientes sin factores de riesgo asociados.

- -ECN puede ocurrir pasadas semanas e incluso meses tras el evento perinatal, cuando el tracto gastro intestinal está completamente colonizado y recuperado de la lesión inicial.
- -Lesiones tipo ECN pueden ser obtenidas de manera experimental con la administración de Lipopolisacáridos.
- -La neumatosis intestinal es un signo radiográfico típico de esta entidad y es debida a la presencia submucosa intestinal de gas procedente de la fermentación bacteriana.

El sobrecrecimiento de bacterias no comensales del tracto gastrointestinal especialmente, *Stafilococos coagulasa negativos* (140, 141), pueden agredir la barrera mucosa intestinal alterando la maduración intestinal, aumentando la inflamación y apoptosis celular y liberando endotoxinas.

Este hecho ocurre en ausencia de infección primaria, de especial relevancia en los casos esporádicos en los cuales los agentes infecciosos desempeñan un papel secundario en el curso de la enfermedad (142).

Igualmente permanece sin aclarar el papel de la infección por gérmenes gastrointestinales, propuesto como un mecanismo etiopatogénico importante en los brotes de ECN: Así el desarrollo de ECN puede ser debido a una infección primaria intestinal por bacterias patogénicas entéricas.

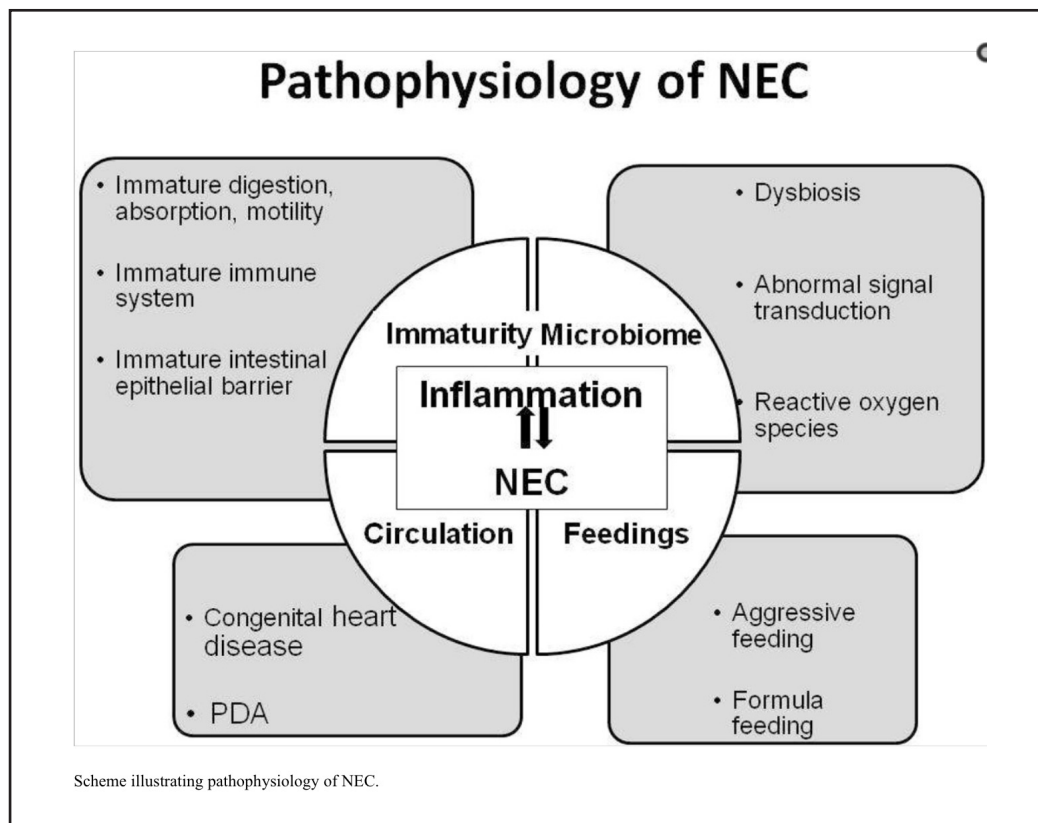
Aproximadamente entre un 20 y un 30% de los casos de ECN se asocia a bacteriemia y se han aislado gérmenes típicos del tracto gastrointestinal en sangre y peritoneo de niños con ECN, como *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas* o *Clostridium difficile* (82, 126).

En concreto diferentes especies de *Clostridium*, productoras de toxinas, se han asociado con la formación de pseudomembranas, burbujas de gas submucoso y subseroso y con gangrena intestinal, y se relacionan con casos severos de ECN (143-145).

En casos esporádicos, y en menor frecuencia en brotes, se han aislado virus u hongos (146, 147). Los virus se han aislado en las heces de niños con ECN y de sus cuidadores, incluyendo madres y personal sanitario.

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que el uso de antibioterapia empírica en muchos de estos pacientes catalogados como "neonatos con riesgo de infección" y el tipo de alimentación origina una importante disbiosis intestinal implicada en la etiopatogenia de la ECN (148).

Figura 4: Fisiopatología de la Enterocolitis necrotizante.



Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future(113).

Para comprender los mecanismos por los cuales estos factores predisponentes se relacionan y desencadenan la necrosis intestinal es imprescindible analizar los eventos que ocurren a nivel celular como mediadores de respuesta a la agresión intestinal.

Diferentes mediadores inflamatorios y otros factores han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad (149):

Estos mediadores están presentes en la mucosa intestinal y activan e inician una serie de eventos que conducen a disrupción epitelial y necrosis en respuesta a factores predisponentes que actúan aislada o simultáneamente.

Entre ellos cabe destacar: el factor activador de plaquetas, PAF, el factor alfa de necrosis tumoral, TNF, el lipopolisacárido, LPS, la endotelina, el óxido nítrico, ON, y la interleukina 6.

– **EI PAF:**

Se presenta como el más importante.

Es el encargado de la agregación plaquetaria, de activar neutrófilos y macrófagos provocando hemoconcentración y leucopenia, favorece la vasoconstricción, el aumento de la permeabilidad capilar y la hipotensión arterial. Favorece así mismo la apoptosis de las células epiteliales.

Es considerado un mediador endógeno de lesión intestinal en ECN.

En modelos experimentales su administración desencadena necrosis intestinal similar a la observada en la ECN, así mismo la administración de antagonistas del PAF, inhiben la aparición de la enfermedad en estos modelos de investigación.

En el plasma humano sus niveles aumentan durante el desarrollo de ECN y también se ha observado un aumento del mismo en materia fecal al iniciarse la alimentación enteral en pacientes con ECN.

Los niveles de PAF acetilhidrolasa, enzima que degrada el PAF, son muy bajos en prematuros.

– **FNT alfa:**

Es una citokina liberada por los macrófagos al ser activados por endotoxinas. Estimula la producción de diferentes mediadores inflamatorios.

Tiene muchos efectos semejantes al PAF y además estimula su producción.

– **TLR:**

Receptores presentes en las células inflamatorias y en el epitelio intestinal, TLR-2 y TLR-4, que tras su activación por la presencia de bacterias intestinales provocan la síntesis y liberación de citoquinas inflamatorias. La expresión de estos receptores está regulada a la baja en los recién nacidos a término y es mayor en el periodo fetal.

De manera experimental en ratas su alteración disminuye la incidencia de ECN, por una mayor capacidad de regeneración del epitelio intestinal y menos episodios de apoptosis celular.

– **EGF**

Molécula producida por las células intestinales y que favorece la proliferación intestinal. Los pacientes que desarrollan ECN presentan concentraciones plasmáticas menores que aquellos no afectados.

– **NO:**

Es generado por las células del epitelio intestinal y del endotelio vascular. En concentraciones elevadas es un mediador proinflamatorio que favorece la oxidación, la apoptosis de las células intestinales y disminuye su regeneración.

– **IL-6/ IL-8**

Son interleucinas proinflamatorias que se presentan en niveles elevados en los pacientes con ECN. De manera experimental las células intestinales fetales producen mayores concentraciones de estas interleucinas que las células intestinales maduras al ser estimulados con LPS.

– **IL-12/ IL-18:**

Son a su vez citoquinas proinflamatorias que se encuentran elevadas en pacientes afectados de ECN.

– **IL-10:**

Interleucina que modula la inflamación, así protege frente a la ECN ya que disminuye la apoptosis celular y disminuye los niveles de ON. Los niveles de IL-10 son menores en prematuros.

– **LPS:**

Estimula la producción de citoquinas proinflamatorias de bacterias gram negativas.

En pacientes con ECN en estadios iniciales se ha demostrado predominio de gérmenes gram negativos en la flora intestinal.

– **TTF-1, TTF-2, TTF3:**

Péptidos presentes en células del epitelio del estómago, duodeno, intestino delgado y colon, Regulan la restitución celular tras la agresión del epitelio del tracto GI. Aparecen en concentraciones menores en neonatos prematuros afectados de ECN.

La isquemia intestinal seguida de reperusión incrementa la permeabilidad de la mucosa.

La aceleración de la apoptosis intestinal podría ser un evento temprano y activado por estos mediadores inflamatorios, responsable a su vez de mayor permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana que actuaría perpetuando el proceso.

Aunque la ECN es una enfermedad del prematuro, en torno al 10% de los casos ocurre en neonatos a término. En este grupo los mecanismos etiopatogénicos son diferentes, si bien el resultado final es el mismo: la necrosis intestinal. La enfermedad ocurre en ellos de forma precoz y asociada a factores perinatales que alteran la liberación gastrointestinal de oxígeno como policitemia, asfixia, cardiopatías....

Finalmente una vez iniciada la injuria a la mucosa intestinal, progresa en profundidad y extensión hasta la ulceración y la necrosis por coagulación. La neumatosis representa el gas anormal, hidrogeno, metano y dióxido de carbono intramural que resulta de la fermentación intestinal y que puede afectar progresivamente a la submucosa, muscular y subserosa. Este gas puede disecar a través de la adventicia vascular el sistema de la vena porta. La neumatosis es patognomónica de la enfermedad, pero no siempre está presente, en general, la ausencia de un sustrato fermentable limita su aparición. Y como hemos comentado si bien el 90 % de los afectados habían recibido nutrición enteral previa el restante 10% no.

1.4. Factores pronósticos

La enterocolitis necrotizante es una entidad cuyos síntomas y signos son a menudo muy inespecíficos y la mayoría de ellos inicialmente están presentes y son prevalentes en las sepsis de origen intestinal.

Por ello predecir que pacientes presentarán enterocolitis necrotizante y en cuáles progresará la enfermedad siguen siendo aspectos poco definidos en esta entidad.

Intentos repetidos para identificar parámetros clínicos que puedan identificar de una manera fiable aquellos pacientes de alto riesgo de NEC se han realizado sin éxito hasta ahora.

Diversos estudios proponen Scores, como "The score of neonatal acute physiology and metabolic derangement" que han fracasado como predictores de ECN quirúrgico.

Así mismo otros estudios declaran ser capaces de predecir aquellos pacientes que requerirán tratamiento quirúrgico basándose en parámetros de laboratorio y aunque significativos en grupos pequeños de pacientes no han podido ser reproducidos a gran escala.

Estos índices clínicos de evolución a ECN quirúrgica los desarrollaremos en el apartado tratamiento.

Entre los factores de mal pronóstico más aceptados para el debut y la evolución de ECN se encuentran:

- -Crecimiento intrauterino retrasado (150).
- -pH bajo <7,3 (151).
- -sexo masculino (34).
- -bajo peso al nacimiento (34, 113, 150, 152).
- -puntuación baja en el test de Apgar en el primer minuto (152).
- -anomalías cardíacas asociadas (62).
- -cateterización umbilical (153).
- -trombocitopenia severa (151).
- -necesidad de ventilación mecánica (154).

1.5. Estrategias de prevención

Los esfuerzos para minimizar la frecuencia o la severidad de esta entidad patológica están enfocados en disminuir los factores de riesgo y en el desarrollo de intervenciones que prevengan la aparición de enterocolitis.

Entre las estrategias de prevención más empleadas, se encuentran el traslado de pacientes de riesgo a una unidad de cuidados intensivos neonatales, la existencia de protocolos de alimentación enteral, el avance razonable de la alimentación enteral, entre 15 y 25 ml/kg/día, evitar el empleo en estos pacientes de fórmulas hiperosmolares, de fármacos hipertónicos, o el uso de contrastes que puedan agredir la mucosa intestinal. Así mismo se incluye el tratamiento precoz de la policitemia. Estas medidas están ampliamente extendidas en el manejo de pacientes ingresados en la UCI neonatal.

Se han postulado diversas estrategias orientadas a disminuir el riesgo de desarrollo de ECN en pacientes de riesgo, aunque no han sido adoptadas de manera universal.

Christensen et al (155) afirman que la creación de guías de alimentación y el aumento de la disponibilidad y uso de leche materna para la alimentación de estos pacientes en riesgo puede disminuir la incidencia de ECN a la mitad. Otros autores han creado documentos de consenso con recomendaciones específicas para la prevención de esta entidad mediante el uso de estrategias que han demostrado efectividad en diferentes metaanálisis realizados (156).

– Empleo de corticoides prenatales:

Se postula la utilización de un ciclo de corticoides antenatales en aquellas madres en las que se prevé un parto prematuro como parte de una guía reciente de práctica clínica para

la prevención de esta entidad. Los glucocorticoides antenatales promueven una maduración de la función barrera intestinal (157, 158).

En un meta-análisis presentado por Roberts y Dalziel encuentran que el empleo de corticoides reduce el riesgo de ECN a la mitad (159).

Sin embargo este empleo es controvertido ya que otros estudios presentan resultados contradictorios con un aumento del riesgo de ECN tras el uso de corticoides (123), en este estudio se presenta un aumento del riesgo de desarrollo de ECN que es independiente del peso al nacimiento. Esto se explicaría bajo la hipótesis de que la exposición intraútero a los corticoides estimula la maduración del intestino delgado y desestructura el crecimiento tisular lo que conllevaría a una debilidad de la barrera mucosa intestinal y con ello un aumento del riesgo de enterocolitis.

– **Alimentación con lactancia materna:**

El empleo de leche materna en relación al uso de fórmula de lactancia artificial para la alimentación del recién nacido prematuro, es la estrategia de prevención más importante asociada a una minimización de riesgo de enterocolitis (160-162).

La leche humana posee varios factores biológicamente activos que juegan un rol importantísimo en la prevención de la ECN a través de acciones inmunológicas específicas y también modulando la cascada de mediadores inflamatorios de la enfermedad.

Entre ellos cabe destacar la presencia de hormonas: tiroideas, prolactina, esteroides. Enzimas: lipasa, amilasa. Lactoferrina, factor de crecimiento, vitamina E, betacarotenos, eritropoyetina, factor de crecimiento epidérmico, células fagocíticas: macrófagos, polimorfonucleares. Inmunoglobulinas: A, G, M. Células T y B inmunocompetentes, mucinas con actividad antiviral, entre otros.

Así mismo se ha demostrado que la leche humana posee una enzima, la acetilhidrolasa cuya acción es la desintegración e inactivación biológica del Factor Activador de Plaquetas, PAF, considerado un mediador inflamatorio primordial en la patogénesis de la ECN.

En uno de los ensayos clínicos realizados recientemente y de mayor envergadura se presenta una disminución del riesgo de desarrollo de ECN de 6 a 10 veces en aquellos pacientes que recibieron nutrición enteral con lactancia materna frente a aquellos alimentados exclusivamente con fórmula artificial (96).

La presencia de ácidos biliares que causan daño ileal es más alto en pacientes alimentados con fórmula artificial frente a aquellos alimentados con lactancia materna (163). El factor de crecimiento epidérmico que limita el daño ileal frente a los ácidos biliares se ha mostrado como factor protector frente al desarrollo de ECN, y éste está presente en la leche materna, no así en las fórmulas artificiales (164).

Otros estudios afirman que la leche materna es la mejor opción para la alimentación del neonato prematuro dado que es rica en factores inmunológicos que incluyen inmunoglobulinas y factores de crecimiento (165). Así se estima que alimentando a 10 niños exclusivamente con leche materna se puede prevenir un caso de ECN y tratando a 8 niños con leche materna se evitaría 1 caso de ECN quirúrgica o el fallecimiento a causa de esta entidad (166).

Cuando la lactancia materna no es posible, la lactancia de leche materna donada en banco se considera la mejor opción para la nutrición enteral del neonato prematuro (160, 167-170). Algunos organismos internacionales han cambiado sus prácticas de alimentación enteral para proveer de leche materna donada a aquellos prematuros con alto riesgo de desarrollo de ECN y han presentado con ello importantes tasas de reducción de NEC neonatal (65, 155, 167).

A su vez los RN alimentados con leche humana presentan una colonización preferentemente con *Lactobacillus bifidus* que se considera así mismo protector frente a ECN.

-Inicio de la alimentación enteral y progresión de la misma:

El momento ideal para el inicio de la alimentación enteral mínima, trófica, es incierto y su relación con el desarrollo de enterocolitis necrotizante está poco esclarecido, a pesar de los múltiples estudios realizados al respecto.

Clásicamente en recién neonatos prematuros se retrasaba el inicio de la alimentación enteral bajo el supuesto de que la inmadurez de su sistema gastrointestinal ocasionaba una intolerancia a la misma y generaba un estasis que podía relacionarse con el debut de enterocolitis.

Sin embargo una de las revisiones sistemáticas de mayor envergadura, que trataron de definir la relación entre ambos, desarrollada en recién nacidos de muy bajo peso, < 1500 gramos, concluye que los datos actuales son insuficientes para determinar si una alimentación precoz, en las primeras 96 horas de vida, está asociada tanto a un aumento del riesgo de enterocolitis, como por el contrario asocia un efecto protector frente al desarrollo de la misma (128).

Esta controversia también está presente en cuanto a la progresión de la nutrición enteral.

Esto se manifiesta por la existencia de estudios contradictorios en los que se habla de que un aumento rápido de la nutrición enteral puede ser un factor de riesgo asociado a ECN y en cambio otros estudios lo relacionan con una disminución de la estancia hospitalaria y una disminución de patologías asociadas a la prematuridad y al uso prolongado de nutrición parenteral al conseguir antes la nutrición enteral completa.

En relación a esto, una reciente revisión sistemática afirma que el avance de nutrición enteral diaria en volúmenes de 30 a 40 ml/kg comparado con un aumento de 15 a 24 ml/Kg no aumenta el riesgo de desarrollo de ECN ni muerte asociada a prematuridad en recién nacidos de muy bajo peso y sin embargo el avance lento de volumen enteral asocia un retraso en la obtención del volumen definitivo aumentando los riesgos infecciosos (130).

En la actualidad en la mayoría de las UCIN se establece como pauta un inicio de la nutrición enteral con leche materna entre el segundo y el quinto día de vida del recién nacido prematuro, de manera trófica, y cuando el prematuro está estable se progresa esta nutrición enteral a una tasa de aumento entre 15 a 30 ml/kg.

- Empleo de guías de alimentación:

Algunos centros han registrado un descenso mantenido en la incidencia y severidad de ECN tras la adopción de guías de alimentación en los recién nacidos prematuros (171-174). Dentro de estas guías de alimentación se incluyen protocolos de actuación cuando apare-

cen signos de intolerancia alimentaria e incluyen criterios para suspender la alimentación. En un meta-análisis que incluye 6 estudios observacionales, se estima que el empleo de estas guías de alimentación reducen el riesgo de ECN hasta un 87% en aquellos neonatos que pesen menos de 2500 gramos y hasta un 30% en aquellos con un peso menor de 1500 gramos(173).

Sin embargo muchos autores sostienen que el seguimiento clínico estrecho tras los primeros signos de ECN, la toma de conciencia frente a factores de riesgo presentes en los pacientes prematuros, un manejo adecuado del rechazo de las tomas y criterios coherentes a la hora del progreso enteral son los que han reducido la incidencia de ECN más que el uso de estos protocolos (155, 174).

Tabla 3. Definición de intolerancia alimentaria y criterios para suspender la alimentación enteral según diferentes guías.

Kuzma-O'Reilly et al(175)	Patole et al(172)	Krishnamurthy et al(176)
Distensión abdominal o alteraciones en la coloración abdominal	Aspirado gástrico bilioso sin otros síntomas	Residuo gástrico > 50% de la toma previa
Signos de perforación	Aspirado gástrico bilioso, asociado a vómitos o distensión abdominal	Más de 3 vómitos en 24 horas
Sangre franca en heces	Aspirado gástrico \geq 30% de las tomas recibidas en las 4 horas previas o aspirado bilioso	Vómito bilioso o sanguinolento
Si residuo gástricos \geq 25%–50% del volumen total de la toma en más de 2-3 tomas	Aspirado gástrico \geq 30% de las tomas en las 4 horas previas, con vómitos o distensión abdominal	Empastamiento abdominal
Residuo gástrico bilioso		Eritema abdominal
Vómito bilioso		Disminución de ruidos hidroaéreos
Apneas o bradicardias sintomáticas		Aumento > 2 cm del perímetro abdominal entre tomas
Inestabilidad hemodinámica		Micro o macro rectorragia
		Apnea recurrente
		Convulsión
		Necesidad de ventilación mecánica
		Necesidad de soporte ionotrópico

– **Probióticos:**

La colonización intestinal con flora comensal como bifidobacterium y lactobacillus disminuye el riesgo de ECN (177).

Los probióticos se pueden definir como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped: OMS/FAO 2001.

Los de uso más extendido pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *bifidobacterium* y *Lactobacillus rhamnosus* y *bifidobacterium lactis* son las cepas cuyo uso en humanos tiene mayor evidencia científica.

Si bien, no está aún esclarecido el origen de la microbiota humana, es importante reseñar que las diferencias postnatales dependen del tipo de parto, tipo de alimentación durante la gestación y de la microbiota materna.

Los lactantes sanos que reciben lactancia materna tienen una mayor cantidad de bifidobacterias, bacteroides, enterobacterias, estreptococos y clostridium spp.

La microbiota humana no se estabiliza hasta los 2 o 3 años de edad y aún entonces puede presentar modificaciones posteriores debido a las enfermedades, dieta, uso de antibióticos y proceso de envejecimiento.

Los recién nacidos de muy bajo peso con riesgo aumentado de ECN tienen una colonización intestinal bacteriana diferente y la colonización bacteriana empieza más tarde que en recién nacidos a término sanos. Así diversos estudios promulgan que los probióticos pueden modificar la microbiota y la respuesta inmunitaria del recién nacido, reduciendo el riesgo de ECN a través de varios mecanismos.

A pesar de sus posibles beneficios, este tipo de intervenciones se viene retrasando debido al riesgo teórico de sepsis bacteriana que podría suceder en RNPMBP o recién nacidos pre-término, especialmente en los de extremadamente bajo peso, < 1000 gramos.

La Sociedad Española de Neonatología ofrece las siguientes recomendaciones, a la hora de plantearse el uso de los mismos:

- en situaciones con alta incidencia local de enterocolitis.
- su uso debería considerarse en el cuidado del prematuro < 32 semanas y/0 <1500 gramos de peso.
- el uso de probióticos implica una estrecha monitorización.
- las evidencias existentes hacen que se prefiera el uso de una combinación de especies de bifidobacterium y lactobacillus, ya que disminuyen la incidencia de enterocolitis, si bien se debe plantear cuales son los probióticos más adecuados para cada situación, su dosis y la duración óptima de su administración.
- iniciar lo antes posible su administración y mantenerla al menos 6 semanas o hasta el alta.
- no deben administrarse probióticos en presencia de ECN o patología intestinal.

A pesar de que se han publicado estudios sistemáticos y revisiones de calidad que apoyan el uso de probióticos para la prevención de la ECN su uso a nivel mundial no está implantado (178).

El ensayo clínico más ambicioso realizado hasta ahora en 1315 prematuros, con una edad gestacional entre 23 y 30 semanas de gestación, no ha demostrado diferencias en la incidencia de enterocolitis necrotizante, estadio II o III de Bell, entre los prematuros que recibieron como probiótico el *Bifidobacterium breve* BBG-001 comparado con el grupo placebo, así mismo tampoco encontraron diferencias en cuanto a mortalidad o riesgo de sepsis.

Otros estudios sin embargo y como hemos comentado anteriormente apoyan su uso como estrategias de prevención. Cabe destacar la gran heterogeneidad entre los diversos estudios publicados en cuanto a criterios de inclusión, bajo peso o edad gestacional, definición de grupo control, dosis de probiótico, tipo, duración y régimen de aplicación entre otros.

La bacteriemia asociada al empleo de probióticos es un efecto adverso poco frecuente pero grave y potencialmente letal.

Por todo ello el empleo de probióticos no está recomendado como uso rutinario para la prevención de ECN en la mayoría de las UCIN debido a la falta de evidencia científica sólida que confiera beneficio en la prevención de esta entidad y a los poco frecuentes pero potencialmente fatales efectos adversos asociados con su administración. Así su uso está restringido a la prevención en ensayos clínicos randomizados.

– **Prebióticos:**

Los prebióticos son suplementos dietéticos no digeribles, oligosacáridos similares a los presentes en la leche materna, que estimulan el crecimiento y la actividad potencialmente beneficiosa de bacterias comensales, especialmente bifidobacterias y bacteroides (179).

– **Simbióticos:**

Los simbióticos contienen ambos, probióticos y prebióticos y tendrían efecto sinérgico entre ambos. Están en fase de estudio y desarrollo.

– **Inmunoglobulinas:**

El potencial beneficio del empleo de inmunoglobulinas en la enterocolitis necrotizantes se debe a la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias claves en el desarrollo de la cascada inflamatoria que acontece en el curso de esta entidad (180).

Pero como era de prever, su empleo también es controvertido.

En un ensayo clínico randomizado, la administración de inmunoglobulina A e inmunoglobulina G en cantidades similares a las presentes en la leche materna reduce el riesgo de enterocolitis en prematuros alimentados con fórmula de lactancia artificial comparado con el grupo control (181).

Sin embargo otros estudios presentan como resultado que su empleo no disminuye el riesgo de enterocolitis (182, 183).

Por todo ello, basándonos en los estudios previos, la evidencia científica no avala su empleo de manera generalizada para la prevención de esta entidad (184).

– **Empleo de suplementos nutricionales:**

Recientemente se ha promovido la realización de estudios en relación al uso de diferentes suplementos nutricionales y su beneficio frente al desarrollo de ECN. Sin embargo en la actualidad los datos son limitados o no avalan su empleo.

Entre ellos el más prometedor es el empleo de lactoferrina, una glucoproteína componente del sistema innato de respuesta a la infección. Una reciente revisión sistemática registra una disminución del riesgo de ECN en prematuros asignados al grupo lactoferrina oral profiláctica comparado con el grupo placebo o con el grupo combinado con probiótico (185, 186).

– **Otros agentes empleados son:**

La arginina, diferentes estudios sugieren que amino ácidos como la arginina o la citrulina, importantes tanto en la producción de óxido nítrico como en la regulación del flujo vascular están disminuidos en los pacientes afectados por ECN (187, 188). E indican que la su suplementación podría prevenir la aparición de esta entidad.

En una revisión sistemática con dos estudios que comparaban el empleo de suplementación con arginina con el empleo de placebo se muestra una disminución de la incidencia de ECN en pretérmino menores de 34 semanas de gestación (189). En este metaanálisis la suplementación con arginina mostraba un efecto protector con una tasa baja de ECN en estadios II y III de Bell, en relación con el grupo placebo. Además no encontraban diferencias en el neurodesarrollo entre los dos grupos de estudio. La arginina aunque no está establecida como suplementación para la prevención de ECN sí que es administrada de manera rutinaria en pacientes que reciben nutrición parenteral total.

En cuanto ala glutamina, un estudio multicéntrico randomizado no lo encuentra efectivo en la disminución de la incidencia de ECN en prematuros de muy bajo peso < 1000 gramos (190).

Menos estudios analizan el empleo de oligosacáridos de leche humana, ácidos grasos poliinsaturados, eritropoyetina, factor de crecimiento epidérmico y acetilhidroxilasa y que en diversos estudios han mostrado un papel protector frente a ECN (191-194).

– **Evitar el tratamiento con bloqueantes anti H2:**

La inmunidad gastrointestinal innata que proviene de los ácidos gástricos es un importante defensor frente a la cascada inflamatoria e infecciosa que precede al desarrollo de NEC. Bloqueadores histaminérgicos como la cimetidina, ranitidina (195, 196) suprimen el ácido gástrico y aumentan el riesgo de desarrollo de ECN.

– **Evitar el tratamiento antibiótico empírico prolongado:**

La colonización bacteriana del tracto gastrointestinal puede verse alterada por el uso prolongado de antibioterapia empírica, provocando un aumento de riesgo de ECN.

Los resultados de un estudio retrospectivo realizado sobre 5693 recién nacidos prematuros de muy bajo peso, < 1000 gramos, hacen referencia a esta asociación. En esta cohorte de pacientes, el 96% de los neonatos recibieron antibioterapia empírica con una duración media de la misma de 5 días (197). El uso prolongado de esta antibioterapia empírica, más de 5 días, e iniciada en el tercer día de vida postnatal se asocia a un aumento del riesgo de

desarrollo de NEC o de muerte. Cada día adicional de antibioterapia, a partir del quinto día, aumenta el riesgo. Por ello estos autores afirman que limitar el uso prolongado de antibioterapia empírica en pacientes con hemocultivos negativos reduce el riesgo de enterocolitis y muerte en menores de 1000 gramos.

1.6. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

1.6.1. Presentación clínica

El inicio del cuadro suele aparecer después de haber iniciado la alimentación enteral, no obstante un 10 % de los pacientes no han recibido nutrición antes del debut de la enfermedad.

La ECN se presenta con signos y síntomas digestivos y sistémicos.

Los síntomas digestivos suelen ser secundarios a la isquemia intestinal y los generales a la evolución de la enfermedad.

Puede presentarse como un cuadro inespecífico con distensión abdominal e intolerancia alimentaria hasta ser fulminante con peritonitis, sepsis, disfunción multiorgánica y muerte.

En relación al debut de la enfermedad conocido como "onset" existe una relación inversa con la edad gestacional. Por ello debemos diferenciar si el paciente es un recién nacido a término o prematuro tardío y un prematuro extremo. A mayor prematuridad la aparición del cuadro es más tardía. Mientras que en los pacientes a término suele presentarse en la primera semana de vida en los prematuros extremos el cuadro puede aparecer más allá de las 4 primeras semanas de vida.

Esto puede traducirse en que los eventos perinatales tienen mayor relevancia en los recién nacidos a término mientras que la inmadurez intestinal de los prematuros prolonga esta vulnerabilidad mucho más tiempo.

En prematuros los **síntomas generales** suelen preceder a los gastrointestinales. E incluyen:

- letargo,
- apneas,
- alteración del patrón respiratorio,
- variaciones en la temperatura corporal,
- inestabilidad hemodinámica con bradicardias,
- hipotensión,
- mala perfusión/shock séptico,

Entre los síntomas gastrointestinales:

- restos gástricos:

El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia alimentaria de un niño prematuro, con buena evolución hasta ese momento y que comienza a presentar restos gástricos.

El aumento del residuo gástrico en pacientes con sospecha clínica de enterocolitis necrotizante representa una evidencia real de intolerancia a la alimentación enteral.

Además alerta sobre la integridad de la mucosa intestinal.

Así estudios relacionan la presencia de sangre en el residuo gástrico como un marcador relevante del diagnóstico de ECN, y encuentran que el aumento del residuo gástrico hace referencia a la no tolerancia a la alimentación enteral, pero es menos sensitivo que la presencia de sangre gástrica que revela una disrupción de la integridad de la mucosa intestinal (65).

- distensión abdominal,
- vómitos,
- abdomen doloroso,
- sangre en heces, hallazgo más frecuente en recién nacidos a término o prematuros tardíos donde la mayor afectación intestinal se sitúa a nivel colónico en relación a los pacientes prematuros que se afectan más frecuentemente a nivel de ileon terminal.
- masa abdominal,
- eritema abdominal,
- empastamiento

Imagen 2. Distensión abdominal en paciente con ECN quirúrgica.



Imagen 3. Eritema de la pared abdominal.



Debido a que el espectro de la enfermedad es amplio, la exploración física inicial puede mostrar únicamente distensión abdominal y mínimo empastamiento. A medida que la enfermedad progresa la exploración abdominal puede mostrar un aumento del empastamiento o la palpación de un asa fija, o móvil o incluso crepitación de la pared abdominal.

El edema y el eritema de pared son indicativos de una peritonitis subyacente e indican estadios avanzados en el curso de la enfermedad.

En pacientes masculinos el eritema escrotal es así mismo indicativo de perforación intestinal.

En un pequeño porcentaje de pacientes la enfermedad presenta un curso fulminante y las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser ya floridas y conducir a la muerte en menos de 24 horas desde el inicio de la clínica.

La clasificación de Bell aporta un método de estadiaje de la enfermedad uniforme basado en la severidad de síntomas clínicos, datos analíticos y pruebas radiográficas y a día de hoy sigue siendo la más comúnmente utilizada para la clasificación de esta entidad patológica.

En 1986 la clasificación de Bell fue modificada incluyendo diferentes subestadios.

Cada estadio incluye las características del anterior más hallazgos adicionales debidos a la progresión de la enfermedad,

– **Estadio I: ECN sospechada.**

Se caracteriza por signos y síntomas sistémicos e inespecíficos, como inestabilidad térmica, apnea y letargia. Los datos abdominales incluyen distensión abdominal, aumento del residuo gástrico, vómitos y sangre en heces.

La radiografía de abdomen puede ser normal o presentar distensión abdominal o ileo paralítico.

Actualmente este estadio de la clasificación de Bell es controvertido ya que muchos autores identifican este estadio como inespecífico e indistinguible de la presencia de ileo o intolerancia inespecífica del prematuro (34).

– **Estadio II: ECN probada.**

A los signos y síntomas previamente descritos se añaden, silencio intestinal y empastamiento abdominal en grado variable. En algunos casos aparece celulitis en la pared abdominal o la presencia de una masa palpable habitualmente situada en el cuadrante inferior derecho abdominal, a nivel de ileon terminal- ciego.

En el estadio II B la enfermedad es clasificada como moderada y ya aparecen datos específicos de gravedad como acidosis metabólica o trombocitopenia severa. La radiografía de abdomen muestra distensión abdominal, ileo, neumatosis y ascitis.

-Estadio III: ECN avanzada.

En el estadio IIIA el intestino está íntegro, mientras que en la forma IIIB se caracteriza por la presencia de perforación intestinal identificada como neumoperitoneo en la radiografía simple de abdomen.

Clínicamente los pacientes presentan un estado crítico con hipotensión, bradicardia, apnea y datos de peritonitis, distensión abdominal marcada, empastamiento y eritema de pared. Analíticamente aparece acidosis mixta, metabólica y respiratoria, neutropenia severa y CID.

Tabla 4. Clasificación de BELL y pauta de tratamiento según estadios.

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

Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364,3,:255-64 (111).

1.6.2. Hallazgos analíticos:

Las alteraciones analíticas más frecuentes identificadas en pacientes con enterocolitis necrotizante son **la neutropenia, trombocitopenia y acidosis metabólica.**

El número total de leucocitos puede ser elevado aunque una leucopenia severa es indicativo de enfermedad avanzada y asocia peor pronóstico.

La neutropenia severa con un recuento de neutrófilos por debajo de 1500/microL se asocia frecuentemente a septicemia concomitante y asocia peor pronóstico.

La trombocitopenia es un hallazgo prácticamente universal en estos pacientes y es debida a la sepsis por bacterias gram negativas y al agregamiento plaquetario secundario a la endotoxemia. Puede provocar sangrados espontáneos y ser causa de complicaciones fatales como hemorragias intracraneales.

La presencia de trombocitopenia en estos pacientes se sitúa entre un 65-90% y está presente desde las primeras descripciones de la enfermedad ya en los años 70. Un recuento plaquetario bajo indica peor pronóstico en el curso de la enfermedad y el descenso de las mismas es un factor a tener en cuenta a la hora de indicar tratamiento quirúrgico, ya que es un indicativo claro de empeoramiento en el curso de la enfermedad.

La acidosis metabólica es otro de los hallazgos más comunes en estos pacientes y se cree debida a la hipovolemia y sepsis.

De manera similar la excreción respiratoria de hidrogeniones es debida a esta fermentación bacteriana por la malabsorción de carbohidratos. Un test negativo de hidrogeniones en aire espirado excluye con un 99% de fiabilidad la presencia de enterocolitis intestinal (198). En un estudio reciente la excreción de hidrogeniones aumente entre 8 y 28 horas antes de que los primeros signos clínicos de enterocolitis se presenten(199).

La coagulación intravascular diseminada, CID, es un hallazgo frecuente en estadios avanzados de la enfermedad por eso los estudios de coagulación son imprescindibles especialmente en aquellos pacientes con un recuento plaquetario bajo. LA CID es confirmada por la presencia de trombocitopenia severa, y un tiempo parcial de protombina y tromboplastina parcial alargados, así como una disminución del factor V y de la concentración de fibrinógeno con un aumento de los niveles de dímeros D.

La elevación de la PCR, proteína C reactiva, y más recientemente de la procalcitonina, se relacionan con el curso evolutivo de la enfermedad. Diversos estudios relacionan una elevación de estos reactantes de fase aguda con un empeoramiento clínico o evolución del cuadro intestinal. Una elevación de la PCR en las 48 horas siguientes al diagnóstico de sospecha de ECN debe ponernos en alerta. Una ausencia de mejoría de los niveles de la misma después de 10 días de inicio del cuadro debe alertarnos sobre la presencia de abscesos, septicemia o estenosis post enterocolitis.

Las alteraciones hidroelectrolíticas también son frecuentes en estos pacientes especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, siendo la hiponatremia persistente, con niveles de sodio sérico menos de 130 mEq/L, hiperglucemia mantenida indicativo de necrosis intestinal o sepsis.

En los últimos años se han estudiado múltiples **mediadores inflamatorios y moléculas relacionadas con el daño intestinal**, con el fin de determinar su valor como marcadores de ECN o de la progresión de la enfermedad y a día de hoy, ninguno ha demostrado ser, de forma aislada, un indicador definitivo de la presencia o progresión de esta entidad:

- Algunos autores monitorizan los niveles de D-lactato o la acidosis metabólica como indicadores de la progresión y el daño de la enfermedad.

La elevación del urinario D-lactato se cree debida a la fermentación colónica bacteriana con la subsiguiente producción de D-lactato el cual es absorbido y excretado vía renal. Cuando el cuadro clínico mejora o tras la administración de antibióticos, disminuye o desaparece esta excreción renal.

- También niveles altos en heces de alfa uno antitripsina.
- La concentración de interleucinas, como la interleucina 8, o el amiloide sérico A, elevados en pacientes con ECN.
- El FAP ha presentado mejores resultados para el diagnóstico de esta entidad
- La I-FABP, Intestinal Fatty Acid Binding, es una proteína que se encuentra en el citoplasma de las células intestinales, los niveles plasmáticos de la misma se elevan en aquellas patologías que provocan sufrimiento intestinal de origen isquémico.
- La calprotectina fecal, marcador de infiltración por neutrófilos de la mucosa intestinal.

Recientemente algunos autores presentan que la combinación del marcador de neutrófilos CD64, junto con niveles de procalcitonina y PCR, presentan los mayores beneficios diagnósticos (200).

1.6.3. Microbiología

Los microorganismos identificados de las heces y la sangre de pacientes con ECN varían en función de la flora del tracto GI del paciente, la flora nosocomial, y la duración de la antibioterapia previa.

No está claro si las bacterias cultivadas representan los patógenos que causan la ECN o si en su lugar son invasores oportunistas resistentes tras la administración antibiótica.

Los datos obtenidos de los microorganismos implicados en la ECN son obtenidos de cultivos de sangre, heces y líquido peritoneal de pacientes con ECN.

Los hemocultivos son positivos en un 30 al 35% de los pacientes con ECN.

En los cultivos los gérmenes aislados son:

- *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*, *Estafilococo Aureus*, *Estafilococo Epidermidis*, *Enterococo*, *Clostridium Perfringens*, y *Pseudomonas Aeruginosa* son los más frecuentemente identificados de manera global (140).
- *Klebsiella Pneumoniae* y *Escherichia Coli* son los más frecuentes en los **hemocultivos**.
- Los más frecuentes en las **heces** son *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Enterococo Cloacae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Salmonella*, *Estafilococo coagulasa negativos*, *Clostridium*, *Perfringens*, *difficile*, *butyricum*.

- En **líquido peritoneal** se identifica *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *Estafilococo Coagulasa negativo* y *diferentes especies de Enterobacterias*.
- Durante epidemias toxinas producidas por *Clostridium Difficile*, *Butyricum* y *Escherichia Coli* se han aislado de los cultivos de heces en ambientes epidémicos.

1.6.4. Pruebas de imagen complementarias

EL gold standard del diagnóstico de ECN es la **RADIOGRAFIA SIMPLE DE ABDOMEN**.

La radiografía simple de abdomen es así mismo la prueba complementaria de elección para el seguimiento del cuadro y su cadencia dependerá de la evolución del paciente con enterocolitis.

En etapas iniciales de sospecha, los signos radiológicos, son habitualmente inespecíficos, se caracterizan por una mala distribución del aire abdominal asociado a signos de inflamación e incluyen **dilatación de asas, distensión de las mismas y edema de pared**.

La dilatación de asas es el signo radiológico más frecuente, y el más precoz pudiendo aparecer en intestino delgado, grueso o ambos.

Aunque las haustras colónicas requieren años para un buen desarrollo, en el periodo neonatal, especialmente en recién nacidos a término pueden ser identificadas permitiendo así su diferenciación con asas de intestino delgado.

La distensión colónica ocurre cuando el colon está afectado por la enfermedad y la neumatosi está a su vez casi siempre presente.

Más frecuente es la distensión de intestino delgado aislada. En el momento de su aparición suele cursar con acidosis y diarrea no sanguinolenta. Menos frecuentemente es concomitante a rectorragia, hipotensión y letargia.

Imagen 4. Imagen radiográfica distensión intestinal inespecífica posteriormente aparecerían imágenes patognomónicas de ECN.

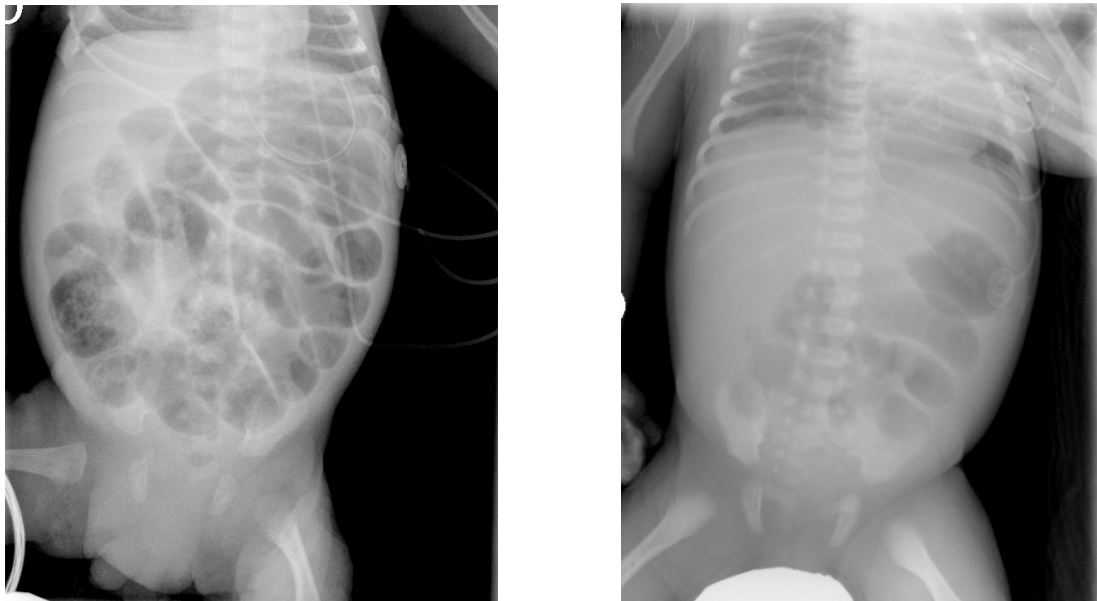
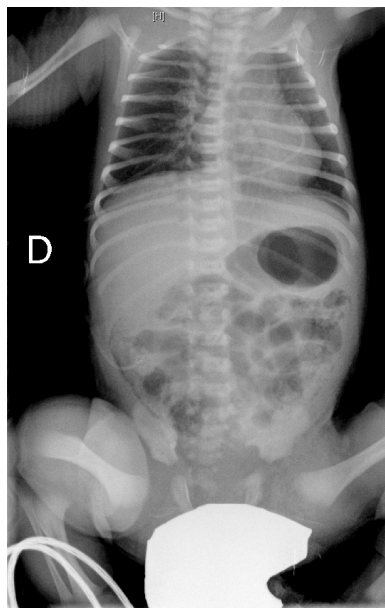


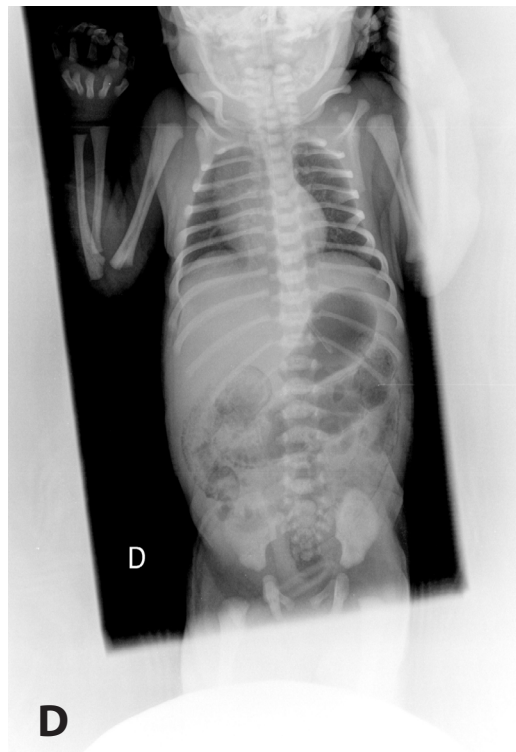
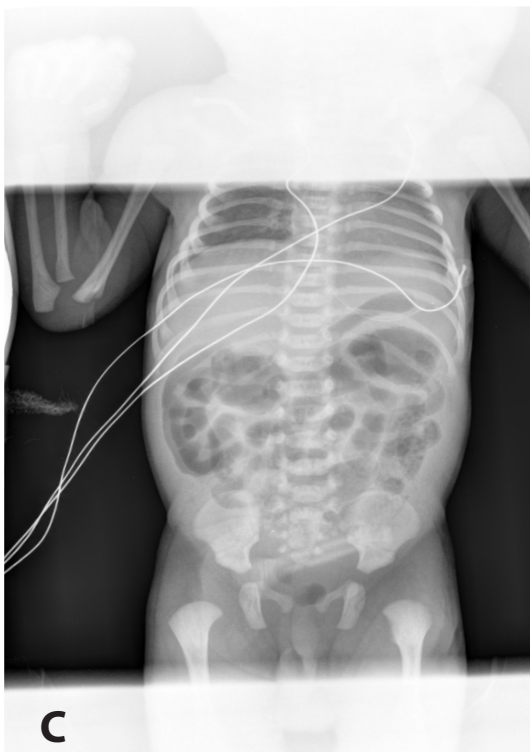
Imagen 5. Hallazgos radiográficos compatibles con neumatosis intestinal.



El hallazgo radiológico patognomónico es la **neumatosis** intestinal definido como la presencia de gas intramural.

Puede presentarse de forma lineal, observándose una línea radio lúcida entre dos opacas que corresponden a la pared o en formacircular, asemejando un anillo radio lúcido circundado por la paredintestinal y representa el acumulo de gas producto del metabolismo bacteriano. Con mayor frecuencia se localiza en el cuadrante inferior derecho, pero puede presentarse de forma difusa afectando a los cuatro cuadrantes abdominales, neumatosis difusa, como un signo de extensión del proceso y mal pronóstico.

Imagen 6. Hallazgos compatibles con neumatosis intestinal extensa.

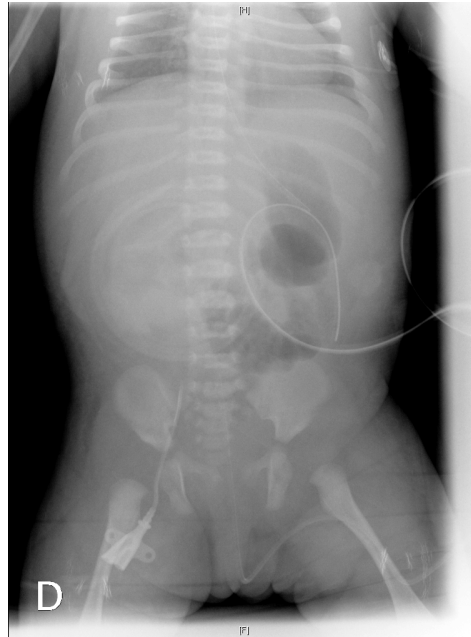


Otros hallazgos radiológicos que podemos encontrar en esta entidad son:

– **Ascitis:**

Por aumento del líquido libre intraabdominal, “silencio abdominal”

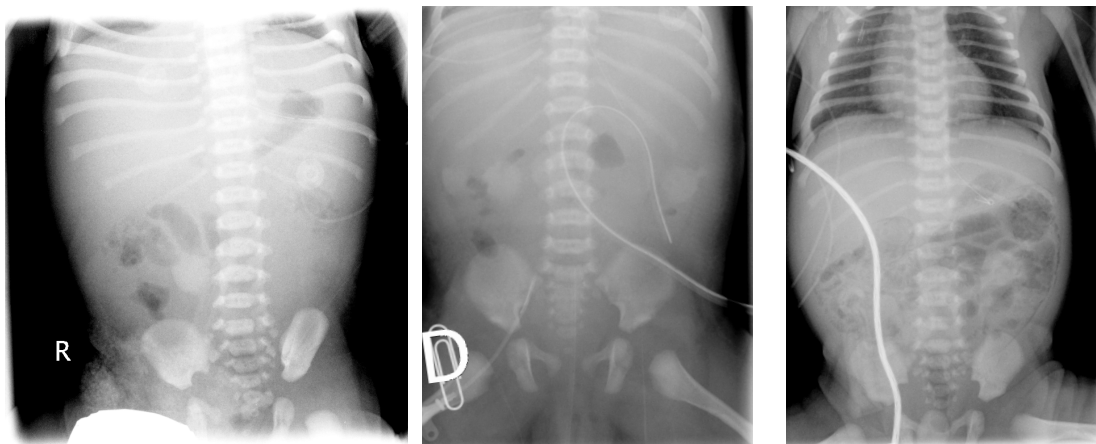
Imagen 7. Silencio abdominal radiológico.



– **ileo:**

Ausencia de gas intraabdominal, poca aireación intestinal

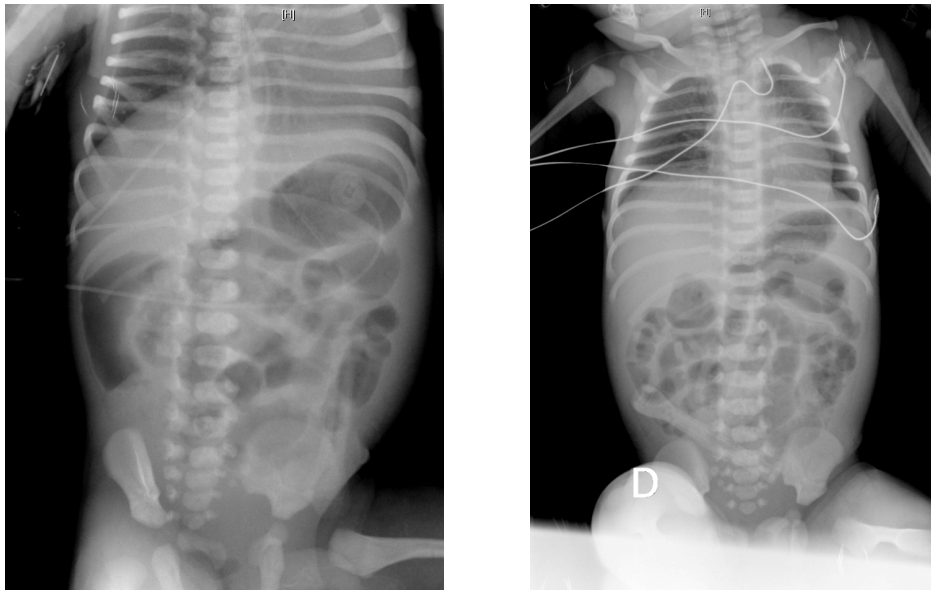
Imagen 8. Poca aireación intestinal.



- -asa fija, o asa centinela, una o varias asas dilatadas que permanecen sin cambios durante 24 horas o más en ausencia de aire libre intra peritoneal puede indicar necrosis y/o perforación encubierta, que provoca segmento intestinal aperistáltico (201).

Algunos estudios afirman que la presencia de asa fija puede indicar perforación inminente (202) sin embargo otros presentan series de pacientes con este hallazgo radiológico que presentan buena respuesta al tratamiento médico (203).

Imagen 9. Imagen de asa fija en hipocondrio izquierdo



– **Gas portal:**

cuando el gas intramural se extiende a través de venas y linfáticos al territorio de la vena porta aparece en la radiografía simple de abdomen este signo radiológico como ramificaciones radiolúcidas sobre la silueta hepática.

Está descrito hasta en un 30% de los casos, y se relaciona con un aumento de la mortalidad y extensión de la enfermedad, en torno un 60% de los pacientes con panenterocolitis presentan este hallazgo. La especificidad de este hallazgo radiológico es muy alta, en torno al 100%, pero su sensibilidad es baja, del 13 al 15%.

– **Neumoperitoneo:**

Aparece en estadios avanzados consecuencia de una perforación intestinal libre y es el único signo radiológico que por sí solo es indicación de intervención quirúrgica.

Ausencia de neumoperitoneo no indica ausencia de perforación.

La perforación intestinal puede estar oculta, ya sea por mala técnica radiológica, perforación retroperitoneal, oclusión precoz de la perforación o escasez de gas intraluminal. Por ello este hallazgo radiológico sólo está presente entre un 50 – 75% de los pacientes con perforación intestinal debida a un cuadro de ECN (204).

El aire libre intra peritoneal se define en zonas no declives y a menudo define el ligamento falciforme hepático, signo del balón, y las asas intestinales.

Imagen 10. Imagen donde se visualiza neumoperitoneo que individualiza el ligamento falciforme hepático.

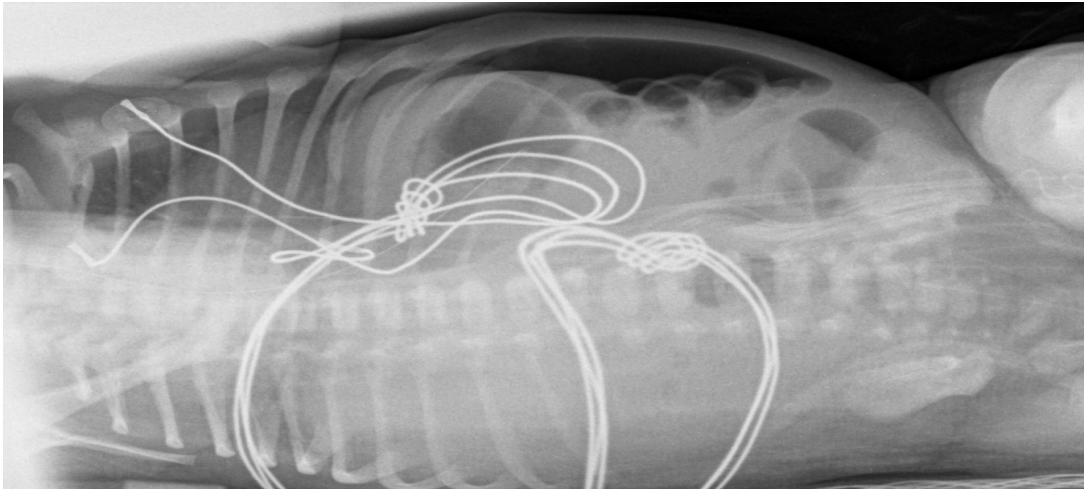


En ocasiones el aire libre puede no ser visualizado en la proyección AP ya que el paciente está colocado en decúbito dorsal y existe imposibilidad para realizar una proyección en bipedestación. Así una radiografía de abdomen simple con rayo cruzado, proyección lateral con rayo horizontal, pueda ser útil para visualizar el aire libre entre hígado y pared abdominal.

Imagen 11. Neumoperitoneo.



Imagen 12. Neumoperitoneo. Imagen radiológica obtenida mediante la realización de “rayo cruzado”.



Por otra parte no todos los neonatos con neumoperitoneo presentan perforación intestinal. Se han descrito casos de existencia de aire libre intraabdominal tras el tratamiento con ventilación mecánica de alta frecuencia por barotrauma, con ruptura alveolar y paso de aire a través del mediastino.

Otra entidad clínica diferente como veremos en el diagnóstico diferencial es la Perforación Intestinal Focal, PIF, que provoca neumoperitoneo en el diagnóstico radiológico.

La especificidad del neumoperitoneo en un contexto clínico acorde es de en torno a un 95% pero su sensibilidad es menor, del 52 al 67%.

Otras pruebas de imagen útiles en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes incluyen:

– **Ecografía abdominal y ecografía doppler abdominal:**

Algunos estudios afirman que la capacidad para detectar gas intramural, gas portal y neumoperitoneo mediante ultrasonidos podría ser superior a la radiografía simple de abdomen (205).

La ecografía permite según diferentes estudios un examen minucioso de la pared intestinal de manera más exhaustiva que con la radiografía simple de abdomen, así con ésta es posible valorar el adelgazamiento de la pared intestinal, el flujo vascular y la peristalsis (206, 207).

A su vez, mediante ecografía doppler es posible valorar el flujo sanguíneo del tronco celiaco y arteria mesentérica superior. Por ello se ha empleado tanto para valorar riesgo de padecer enterocolitis en pacientes de riesgo, como para seguimiento de la viabilidad intestinal en aquellos pacientes con enterocolitis establecida (206).

Por tanto hallazgos concretos como aire libre, presencia de colecciones intraabdominales, aumento de la ecogenicidad de la pared abdominal, ausencia de perfusión intestinal, engrosamiento o adelgazamiento de la pared intestinal, presencia de gas portal y pneumatosis pueden ser identificados mediante ecografía doppler (208) sin embargo no se ha demostrado hasta el momento ser superiores en el diagnóstico de ECN.

– **Resonancia magnética nuclear:**

La resonancia magnética permite observar zonas de pared intestinal necróticas, muestra niveles hidroaéreos, edema de mesenterio, dilatación intestinal y engrosamiento de las paredes del intestino.

Cabe destacar que a pesar de la capacidad para detectar necrosis sin perforación, los hallazgos observables para la toma de decisiones no varían respecto al manejo realizado según los datos clínicos y las imágenes de la radiología simple, por ello su uso para el diagnóstico de ECN es anecdótico y solo ha sido descrito una vez en la literatura hasta ahora (209).

La evaluación radiológica deberá realizarse de acuerdo al estado clínico del paciente en búsqueda de cambios evolutivos, gangrena o perforación, no debiendo establecer plazos fijos cada 6 horas para todos los casos. Así el paciente en el que se está valorando la opción quirúrgica este plazo puede resultar insuficiente, en cambio en pacientes estables con signos leves o en resolución con tratamiento médico significará una exposición innecesaria.

La interpretación radiológica puede generar diferencias ante distintos observadores.

1.6.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de enterocolitis necrotizante incluye otras causas de rectorragia, distensión abdominal, retención gástrica o perforación intestinal.

Fundamentalmente para el diagnóstico de sospecha inicial de NEC nos basaremos en los hallazgos radiológicos de neumatosis intestinal, patognomónico de enterocolitis necrotizante y la distensión abdominal asociada a rectorragia, macro o microscópica, Heglo test +.

PERFORACION INTESTINAL FOCAL, PIF: (210).

Como reseñamos antes en 1988 Aschner presentó una serie de casos de recién nacidos prematuros de muy bajo peso, RNPMBP, afectados por una entidad clínica diferente en cuanto a etiopatogenia y pronóstico: PIF.

La histopatología de la PIF es diferente (13, 211). La mucosa no es necrótica y no presenta datos inflamatorios. No hay datos de isquemia en el intestino adyacente, y la submucosa está adelgazada. Presenta ausencia focal de la muscular en el sitio de la perforación.

Los prematuros extremos y de muy bajo peso, especialmente aquellos expuestos a glucocorticoides o indometacina, son los potenciales pacientes de esta entidad presentando perforaciones aisladas en ausencia de datos inflamatorios de enterocolitis necrotizante. Generalmente se trata de perforaciones que ocurren en el borde antimesentérico del ileon y su origen suele ser vascular.

La presencia de catéteres umbilicales, o datos infecciosos son otros antecedentes frecuentes en estos pacientes. Probablemente un fenómeno embólico aislado causa la perforación.

En la exploración quirúrgica no existen datos de enfermedad en el resto del intestino y su evolución suele ser favorable (212).

Los pacientes difieren así mismo de los potencialmente afectados por NEC y se caracterizan por haber recibido surfactante, presentar ductus persistente tratado con indometacina y haber recibido terapia vasopresora.

Así mismo presentan el debut de esta entidad antes, durante las dos primeras semanas de vida, normalmente antes del inicio de la alimentación enteral, y de manera más precoz que aquellos pacientes similares con NEC que presentan un debut más tardío de la patología.

No suelen presentar rectorragia y el grado de ileo es variable.

La mayor diferencia con NEC radica en la ausencia de neumatosis. El neumoperitoneo aparece en el 100% de los casos.

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA:

Neonatos con esta entidad pueden desarrollar neumatosis, rectorragia, y necrosis intestinal que requiera resección quirúrgica, aunque este grado de severidad es muy infrecuente (213). Así mismo es poco común que estos síntomas se presenten antes de las 6 primeras semanas de vida, y extremadamente infrecuente es su desarrollo en menores de 2 kilogramos de peso al nacimiento.

Pueden presentar estos síntomas en relación a la ingesta de leche de vaca, leche de soja o leche materna enriquecida con leche de vaca. Rectorragias abundantes con gran distensión abdominal e irritabilidad son los síntomas más comunes.

-EPSIS:

Pacientes con sepsis pueden presentar ileo reflejo difícil de diferenciar de estadios precoces de ECN.

-ENTERITIS INFECCIOSAS:

Organismos como *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* y *Shigella* son causa de enterocolitis neonatal infecciosa que puede conducir a sepsis de origen intestinal. Estos microorganismos son identificados en los hemocultivos, aunque su participación en el desarrollo posterior de ECN es incierta.

Las enteritis virales de la infancia se caracterizan por la presencia de sangre en heces, distensión abdominal y sepsis secundaria. Normalmente son epidémicas y cursan en brotes dentro de la unidad neonatal. Los patógenos más frecuentemente identificados son rotavirus y enterovirus.

- ANOMALÍAS ANATÓMICAS O FUNCIONALES:

Pueden conducir a obstrucción intestinal y pueden ser causa de enterocolitis.

Entre ellas se encuentran:

- atresia ileal.
- ileo meconial.
- invaginación intestinal.
- vólvulo.
- enfermedad Hirschsprung.

-PREMATURIDAD EXTREMA:

Se ha descrito en recién nacidos de bajo peso extremo, generalmente menores de 1000 gramos un cuadro de hipomotilidad intestinal, o disfunción secundario a la inmadurez que ocasiona oclusión con distensión abdominal y vómitos biliosos; su principal diferencia con ECN es el buen estado general, la ausencia de dolor abdominal, y el antecedente de ausencia de deposición los días previos. En algunos de ellos se encuentran tapones meconiales extensos en el colon que al ser removidos solucionan la obstrucción. En otros casos existe el antecedente de madre con eclampsia y tratamiento con sulfato de magnesio que pudiera estar en relación con el cuadro.

-APENDICITIS NEONATAL:

Es un cuadro raro con una elevada morbimortalidad, en la mayoría de los casos derivados de un retraso diagnóstico. La presentación clínica puede simular una ECN y el diagnóstico se realiza intraquirúrgico (212).

- FISURAS ANALES:

Pueden ser causa de sangrado rectal. Se presentan aisladas o con dolor en la deposición pero sin los signos y síntomas acompañantes del cuadro de enterocolitis necrotizante.

1.6.6. Anatomía patológica:

La ECN se define como necrosis por coagulación e inflamación del intestino del lactante. Ésta se acompaña siempre de isquemia.

Puede afectar a una zona única intestinal o afectar amúltiple segmentos intestinales discontinuos.

Aunque puede abarcar todo el intestino, las zonas más afectadas son íleon terminal y colon proximal (214).

La afectación de ambos, intestino delgado y colon ocurre en torno al 44% de los casos.

La ECN total o Pan enterocolitis es una forma fulminante de ECN caracterizada por una necrosis de al menos el 75% del intestino y ocurre en torno a un 19% de los casos de ECN que precisan tratamiento quirúrgico y cursa con elevadas tasas de letalidad (215).

Los hallazgos intraoperatorios clásicos suelen mostrar un intestino muy dilatado, con paredes adelgazadas, y zonas hemorrágicas parcheadas con depósito de fibrina. La superficie serosa es típicamente roja o gris, cuando la gangrena es franca la superficie se torna negra.

Se encuentran habitualmente perforaciones y zonas de necrosis transmural sobre el borde antimesentérico. Aparecen así mismo zonas con burbujas subserosas que corresponden a zonas de neumatosis. La neumatosis se inicia en la en la submucosa y posteriormente avanza a la muscular y subserosa.

El hallazgo histológico más frecuente es el de necrosis por coagulación, isquémica, que puede ser transmural o limitada a la mucosa intestinal. La necrosis transmural se caracteriza típicamente por depósitos hialinos eosinofílicos y por la pérdida del núcleo en la capa muscular en estadios avanzados.

Aparecen zonas de hemorragia, inflamación, ulceración y edema en todo el tramo intestinal afecto.

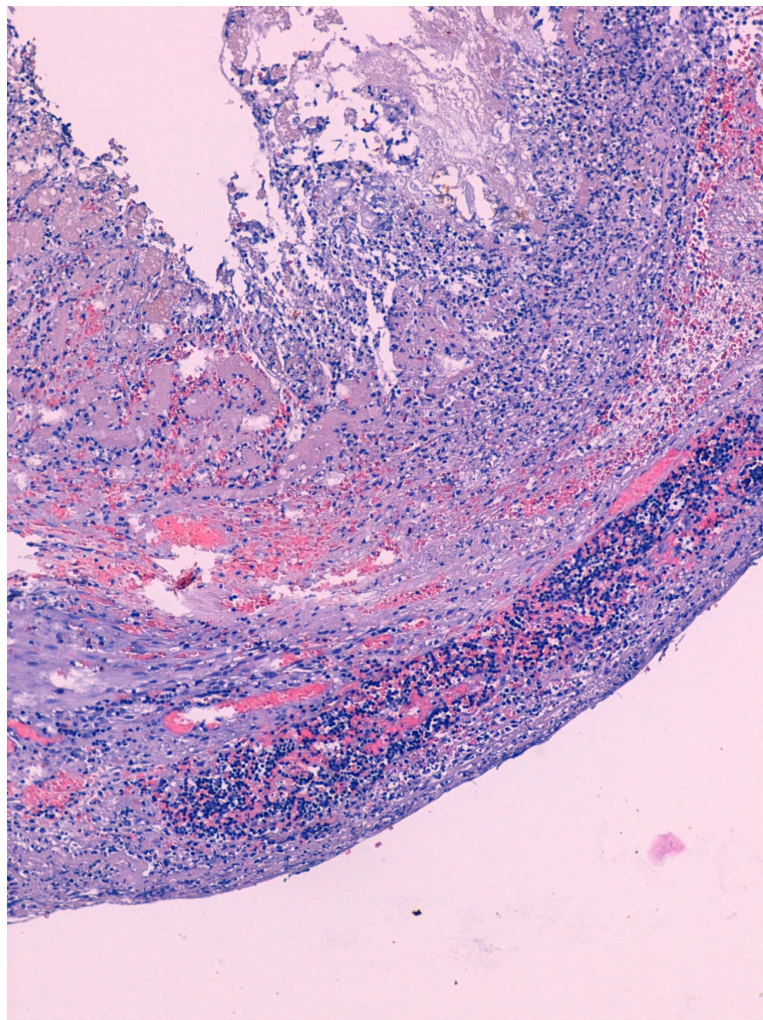
En ocasiones aparecen microtrombos en vasos mesentéricos de pequeño calibre o en pequeñas arteriolas de la submucosa. Las trombosis en vasos de gran calibre son poco frecuentes y se identifican en las autopsias.

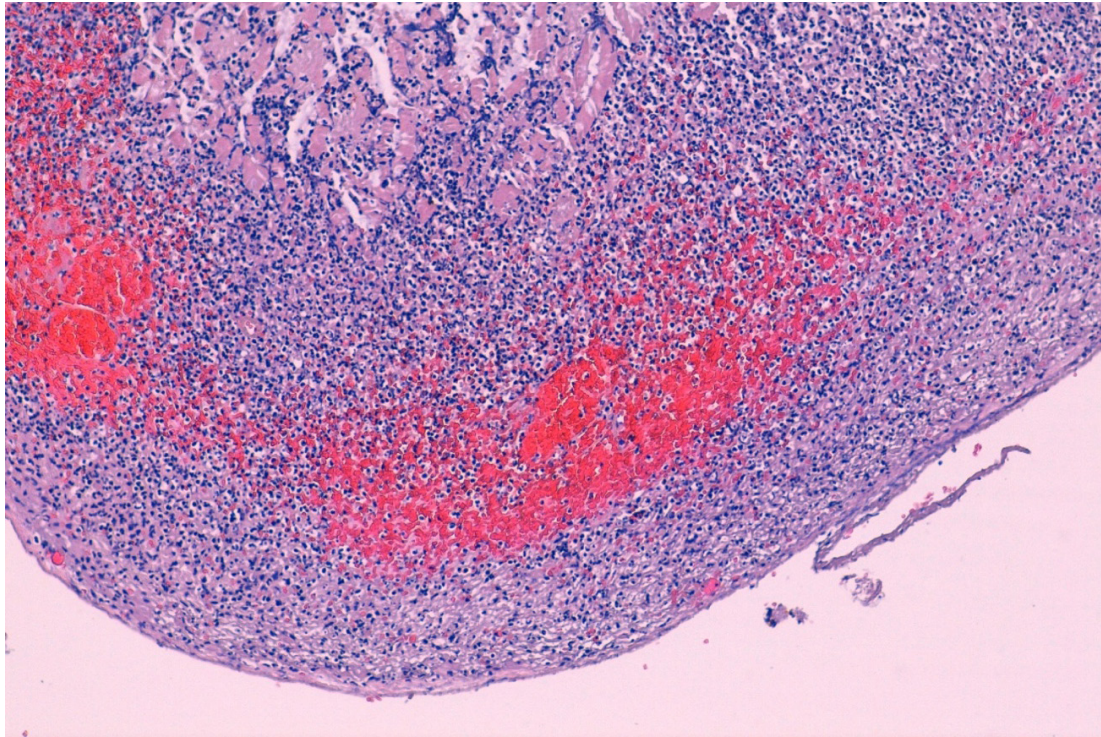
Los cambios regenerativos en el epitelio, con tejido de granulación y fibrosis son también, hallazgos frecuentes. Sí éstos aparecen de forma circunferencial, son los que dan lugar a complicaciones posteriores en forma de estenosis intestinales.

Imagen 13. Anatomía Patológica.

Pared intestinal que presenta signos de necrosis isquémica con cambios de tipo regenerativo, observándose a nivel superficial, un tejido de granulación acompañado de edema y hemorragia con un denso infiltrado inflamatorio mixto predominantemente agudo que se extiende de forma transmural acumulándose en mayor medida a nivel subseroso.

Imágenes obtenidas del Servicio de Anatomía patológica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.





Técnica empleada: aumento 10x. Hematoxilina-Eosina.

1.7. Tratamiento

1.7.1. Tratamiento médico

Ante la sospecha de ECN se debe instaurar tratamiento médico y monitorización estrecha, debido a la rápida y en ocasiones fatal progresión de la enfermedad.

El tratamiento médico inicial consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, nutrición parenteral, antibioterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y/o hidroelectrolíticas.

- **MEDIDAS DE SOPORTE:**

- **Control hemodinámico:**

Control estrecho de frecuencia cardiaca, tensión arterial, temperatura y perfusión capilar.

Se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados y evitar hipotensiones que pudieran disminuir la perfusión visceral intestinal.

La dopamina a dosis bajas puede ser de ayuda para mejorar la perfusión sistémica y asegurar el flujo mesentérico. Respecto a su administración tampoco existe consenso y el actual no se recomienda su uso salvo en casos seleccionados.

- **Control respiratorio:**

Entre las medidas de soporte se incluyen la asistencia respiratoria temprana.

Este requerimiento es frecuente en el curso de la enfermedad ya sea debido a la aparición de episodios de apneas, por la presencia de un patrón respiratorio acidótico, distensión abdominal que dificulta la dinámica ventilatoria o por dolor.

En los cuadros más graves se llega a producir hemorragia pulmonar con insuficiencia respiratoria.

MEDIDAS DE REPOSO INTESTINAL

Entre las medidas de reposo intestinal se encuentran la dieta absoluta, la colocación de una sonda nasogástrica para la descompresión intestinal, con o sin aspiración, la reposición de líquidos teniendo en cuenta la posibilidad de pérdidas debidas a un tercer espacio abdominal, adecuado aporte calórico mediante nutrición parenteral total, y antibióticos endovenosos de amplio espectro.

ANTIBIOTERAPIA

La terapia antibiótica es la piedra angular del tratamiento médico de la enterocolitis necrotizante. Tiene como objetivo destruir los microorganismos patógenos que juegan un papel importante en el inicio y avance de la ECN, fundamentalmente bacterias anaerobias y gram negativos.

El tipo de antibiótico empleado varía entre las unidades de cuidado neonatal, incluso dentro de la misma UCI neonatal, con escasa evidencia científica al respecto sobre los beneficios de una pauta frente a otra (216).

En 2017 Blackwood realizó un estudio en el que comparaba el tratamiento antibiótico empleado en 90 pacientes que presentaron enterocolitis quirúrgica, registrando 22 pautas diferentes de antibioterapia prequirúrgica y una media de 10,6 días de empleo de las mismas y 15 pautas postoperatorias diferentes con una media de 6,6 días. En este estudio como en la mayoría publicados no encontró diferencias significativas entre unas pautas y otras (216).

Entre las pautas de antibioterapia empírica más utilizadas se encuentra la asociación de ampicilina y gentamicina, habitualmente asociando metronidazol para asegurar la cobertura ante la presencia de gérmenes anaerobios. En caso de que la infección sea debida a un Estafilococo o Enterococo meticilin resistente el uso más aceptado es la sustitución de ampicilina por vancomicina.

Otras pautas utilizadas son la combinación de ampicilina/vancomicina+ cefotaxima+ metronidazol o la monoterapia con meropenem.

Se debe evitar la clindamicina para la cobertura de éstos, dados los diversos estudios que aseveran la posible relación entre este fármaco y la presencia de estenosis post enterocolitis (217).

Deben suspenderse todos los fármacos relacionados como posibles factores de riesgo.

El tiempo de mantenimiento de la dieta absoluta y la antibioterapia son aspectos controvertidos de esta entidad, una vez superado el episodio agudo (216).

En general se establece un mínimo de 10 días para el inicio de la alimentación enteral, con leche materna de forma preferente o con fórmulas hipoosmolares de hidrolizado de proteínas. Se ha descrito que los aportes enterales tróficos como la glutamina pueden ser útiles a la hora de la restauración del funcionamiento intestinal.

En cuanto a la antibioterapia es así mismo un tema controvertido. Diversos autores abogan por un mínimo de 14 días de terapia tras el episodio de enterocolitis.

VALORACION HEMATOLOGICA E HIDROELECTROLITICA

El hemograma con recuento plaquetario y estudio de coagulación permitirá establecer la presencia de plaquetopenia y CID, fundamental para el seguimiento del cuadro y el manejo con transfusiones y disminución de complicaciones hemorrágicas.

Debe evitarse la anemia y asegurar un mantenimiento del hematocrito con una hemoglobina superior a 12 gr/dl.

La acidosis metabólica persistente y creciente es un marcador de progresión de la enfermedad.

Esta acidosis requiere el control mediante la administración de bicarbonato de Na y en control conjunto con la hipovolemia.

La formación de un tercer espacio abdominal junto al aumento de la permeabilidad capilar generalizada ocasionan hipovolemia y aumento de los requerimientos de líquidos y electrolitos, el compromiso de la función renal agrava la condición clínica por lo que es imprescindible un balance estricto de ingresos y pérdidas y el control del ionograma.

Así mismo la hipo e hiperglucemia son hallazgos habituales en estos pacientes y que deben ser corregidos.

Gran parte de estos pacientes presentan disfunción hepática con aumento de bilirrubina y transaminasas que así mismo debe ser corregida.

Los nuevos horizontes en el tratamiento médico de la enterocolitis necrotizante se han centrado en la búsqueda de factores que puedan regular la respuesta inmune, relacionada esta con la patogénesis de la ECN.

Entre ellos se encuentra la *pentoxifilina*, un inhibidor de la fosfodiesterasa que en modelos animales disminuye la incidencia y la gravedad de la ECN(218), la *alcalina fosfatasa intestinal*, en estudio como potencial protector del daño intestinal inducido, y el efecto del tratamiento con *células madre* procedentes del líquido amniótico(149), del mesénquima (219) o del sistema entérico neural (220) para influir en el curso de la enfermedad.

1.7.2. Tratamiento quirúrgico

Entre un tercio a la mitad de los pacientes diagnosticados de enterocolitis necrotizante van a requerir tratamiento quirúrgico (221).

Uno de los principales problemas relativos al tratamiento quirúrgico reside en la elección del momento óptimo para llevarlo a cabo, que idealmente sería aquel en el que se ha producido una isquemia o gangrenaintestinal pero todavía no existe perforación ni peritonitis secundarias. Sin embargo muchas perforaciones aparecen de forma súbita o sin que existan signos claros de la presencia de la misma.

Así la identificación de pacientes de “alto riesgo”, permitiría realizar una cirugía precoz y evitar la extensión y progresión de la enfermedad. Sin embargo identificar a estos pacientes de “alto riesgo quirúrgico” es uno de los temas más controvertidos y estudiados en las últimas décadas.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

En 1975 O'Neill propuso como criterio absoluto para el tratamiento quirúrgico la presencia de NEUMOPERITONEO (222).

La neumatosis intestinal es el signo patognomónico de enterocolitis necrotizante, pero no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad aunque sí con su extensión.

Y como criterio relativo de indicación quirúrgica el *deterioro clínico progresivo* a pesar del tratamiento médico intensivo.

En la actualidad los criterios más ampliamente aceptados para la indicación quirúrgica son la presencia de neumoperitoneo, asa fija intestinal en radiografías seriadas o deterioro clínico a pesar de terapia médica intensiva.

La paracentesis no presenta indicaciones claras y su empleo como método diagnóstico de perforación intestinal es controvertido.

Hasta el momento ningún parámetro aislado ha demostrado ser fiable para determinar la necesidad de indicación quirúrgica. Por ello se han descrito un conjunto de parámetros fisiológicos para guiar el tratamiento de los pacientes con ECN.

Indices clínicos para guiar el tratamiento quirúrgico en la ECN.

La asociación de varios factores para crear un índice, score, se denomina estudio de FACTORES PRONOSTICOS.

Los estudios de factores pronósticos consisten en predecir un resultado, evolución de la enfermedad, aparición de complicaciones o mortalidad, según la combinación de valores de los factores que integran el índice.

Diversos índices o "scores" fueron creados para pronosticar la evolución de la ECN o servir como guía de manejo terapéutico de esta entidad.

Los índices empleados para guiar el tratamiento de la ECN fueron creados como métodos objetivos, formados por variables cuantitativas, que complementen a los datos subjetivos implicados en esta entidad y explorador dependientes.

La única indicación absoluta universalmente aceptada de requerimiento quirúrgico en la ECN es el neumoperitoneo.

Por ello considerando que la ECN previa a la aparición de esta indicación absoluta provoca repercusiones sistémicas, muchos de estos índices clínicos emplean variables que reflejan este deterioro clínico.

Entre los índices clínicos más relevantes se encuentran:

– Moss en 2008

Desarrolla un estudio multicéntrico prospectivo cuya finalidad es predecir que pacientes con ECN iban a requerir tratamiento quirúrgico debido a progresión de la enfermedad. Tras realizar un estudio bivariado inicial en el que encontró asociación entre múltiples variables y progresión de la enfermedad, realizó un estudio multivariado combinando diferentes parámetros y obtuvo 12 variables predictoras de progresión de la enfermedad (223):

- Necesidad de reanimación en el parto o drogas vasoactivas.
- Bacteriemia por Gram positivos.
- Bacteriemia por Gram negativos.
- Eritema de pared.
- Madre adolescente.
- Peso al nacimiento.
- Sexo masculino.
- Datos analíticos de infección.
- Acidosis metabólica presente al diagnóstico.
- Ausencia de alimentación enteral previa al diagnóstico.
- Neumatosis intestinal.
- Gas portal.

Este estudio finaliza afirmando que estos parámetros no presentaron datos concluyentes para predecir que pacientes necesitarían una intervención quirúrgica por progresión del cuadro basado en datos analíticos, clínicos o radiológicos y enfoca futuros estudios hacia el análisis de parámetros biológicos.

– **Tepas en 2006**

Publica un artículo en el que analiza el tipo de tratamiento recibido por 56 pacientes de muy bajo peso al nacimiento, menor de 1000 gramos, y definió el score “MDAS” “Metabolic derangement Acute Score” o índice de deterioro metabólico analizando las siguientes variables en un intento de definir un score de pronóstico de ECN:

- Acidosis metabólica.
- Neutropenia.
- Desviación izquierda.
- -Hiponatremia.
- Bacteriemia.
- Trombocitopenia.
- Hipotensión arterial.

– **Tepas en 2010**

Modificó este score variando los valores de algunos parámetros (224).

En este estudio se registraron diferencias estadísticamente significativas en el MDAS de los pacientes intervenidos y los que solo recibieron tratamiento médico y concluye que los pacientes con ECN con 3 o más parámetros de MDAS debían recibir tratamiento quirúrgico precoz.

– **Bonnard en 2008**

Aplicó el **SNAPPE-II Score For Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension** a pacientes con ECN que recibieron como tratamiento de enterocolitis necrotizante un drenaje peritoneal (225).

Tras la aplicación del SNAPPE en estos pacientes observó que este score podría resultar de utilidad para predecir la evolución de los pacientes afectados por ECN al encontrar diferencias en los valores entre los grupos de pacientes que precisaron una intervención quirúrgica de rescate y los que no. Así mismo también describe diferencias en los valores entre los pacientes que sobreviven a la enfermedad y los que no.

El SNAPPE-II es un índice que pronostica mortalidad de los pacientes que ingresan en las UCIN. Este índice incluye las siguientes variables:

- Puntuación de Apgar en el minuto 5.
- -Peso al nacer.
- -Pequeño para la edad gestacional.
- -Tensión arterial media.
- Temperatura.
- Ratio PO₂/ FiO₂.
- pH.
- Diuresis.
- Convulsiones.

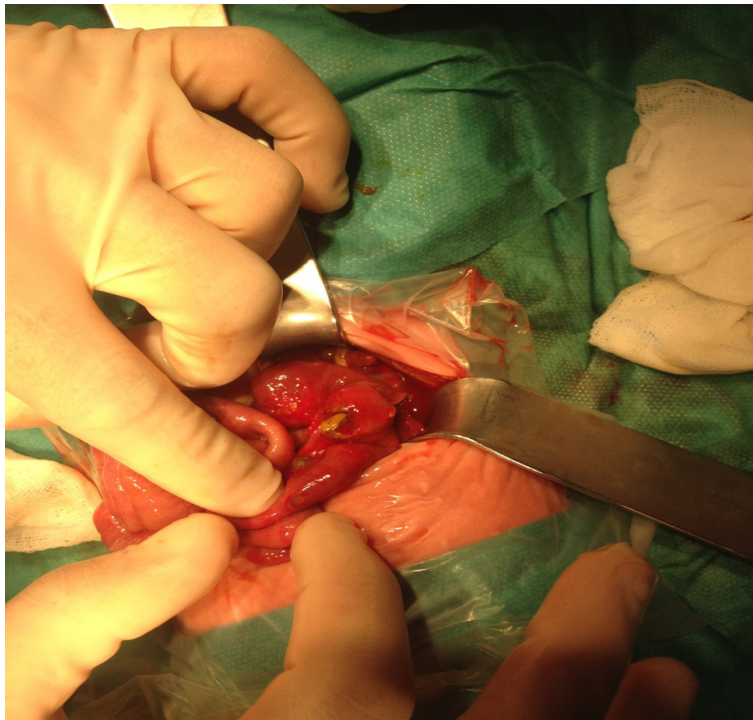
1.7.3. Hallazgos intraoperatorios

Imagen 14. Intestino isquémico con neumatosis clara de pared intestinal.





Imagen 16. Perforación intestinal con datos isquémicos del intestino adyacente



OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO

Este es otro de los aspectos más controvertidos de esta entidad, desde que en 1967 Touloukian sentara las bases para el tratamiento quirúrgico de esta entidad se han descrito diversas técnicas quirúrgicas cuyo objetivo común es preservar la mayor longitud de intestino viable posible, reseca el intestino afectado para controlar el cuadro séptico y evitar fístulas y estenosis.

La variedad de técnicas descritas refleja la complejidad de una patología en la que el tratamiento idóneo debe valorarse de forma individualizada, en función, del estado general del paciente, el grado de afectación intestinal, la extensión de las zonas necróticas, experiencia del cirujano y cuidados postoperatorios disponibles.

El tratamiento quirúrgico clásico de la ECN es una laparotomía exploradora. Ésta nos permitirá determinar la extensión de la enfermedad. Así podemos encontrar zonas intestinales con datos isquémicos reversibles, isquemia sin perforación y segmentos con gangrena y perforación de la pared intestinal.

En función de la extensión de la enfermedad podemos clasificar la ECN como focal, multifocal, difusa y total.

Intraoperatoriamente deberemos elegir la técnica quirúrgica que más se adecue a cada paciente:

-RESECCION INTESTINAL Y DERIVACION:

En el caso de evidenciar intraoperatoriamente zonas de necrosis y/o perforación más o menos localizadas, el método más seguro y más ampliamente utilizado es la resección de la zona afectada y derivación intestinal con la creación de una ostomía de descarga proximal.

La reconstrucción posterior del tránsito intestinal tampoco está consensuada, aunque por lo general se procede a un periodo de espera de al menos dos meses tras la resolución del episodio agudo (226).

-RESECCION INTESTINAL Y ANASTOMOSIS PRIMARIA:

La realización de anastomosis primaria es discutida y se reserva para los casos en los que los hallazgos intraoperatorios no serían de ECN sino de PIF, en los que se evidencia una perforación aislada en el contexto de un intestino de buen aspecto.

Las anastomosis sobre tejido inflamatorio o necrótico tienen un elevado riesgo de dehiscencia.

-SECOND LOOK:

Si la extensión de la enfermedad es tal que produce un compromiso pan intestinal el "second look" en 48-72 horas es una de las opciones quirúrgicas disponibles.

Transcurrido este periodo de espera se procede a una nueva laparotomía para identificar las zonas de necrosis definidas y realizar una derivación tras resección del intestino más gravemente afecto, no recuperable.

- DRAIN, PATCH AND WAIT:

"Drenar, poner un parchey esperar"

En 1989 Moore describió esta técnica consistente en suturar las perforaciones que se encuentran en el tubo digestivo, colocar drenajes peritoneales bilaterales y posteriormente administrar tratamiento de soporte y dieta absoluta.

Esta técnica pretende evitar una resección extensa intestinal en un primer acto quirúrgico

y su objetivo prioritario sería lograr mediante los drenajes y el cese de la salida de heces a la cavidad peritoneal tras la sutura de las perforaciones, que parte del intestino afectado se recuperase definiendo a su vez los tramos intestinales con daño irreversible para limitar la extensión de la resección.

– **CLIP AND DROP BACK:**

“Colocar clips y abandonar”:

Consiste en realizar durante la laparotomía exploradora una evaluación del intestino afectado, colocando clips en zonas limitadas de enfermedad de manera que se aisle el tránsito intestinal por estas zonas enfermas.

Posteriormente transcurrido un periodo de tiempo de entre 48 o 72 horas y una vez la inflamación ha disminuido, se realiza una nueva exploración realizando anastomosis entre los segmentos intestinales individualizados en el caso de que se haya recuperado su viabilidad o realizando una derivación intestinal en caso contrario.

Con esta técnica se pretende extirpar la menor longitud de intestino no viable y conseguir la restitución del tránsito por zonas recuperadas en 2-3 días realizando anastomosis seguras tras pasar un periodo inicial agudo y trabajando sobre tejido menos dañado, evitando la realización de derivaciones intestinales proximales.

–**DRENAJE PERITONEAL AISLADO:**

En 1975 Marshall describió el drenaje peritoneal aislado en pacientes inestables con evidencia de neumoperitoneo realizando la laparotomía definitiva tras 24-48 horas y solo si el deterioro clínico del paciente continuaba tras la inserción de los mismos.

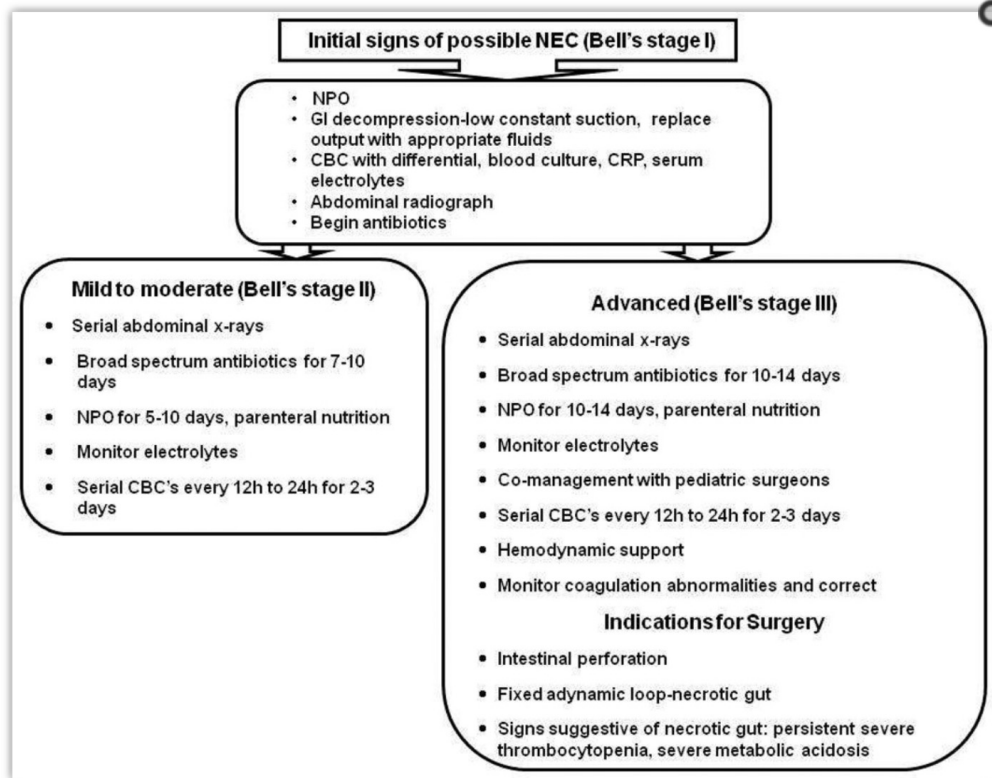
Esta opción terapéutica pretende mediante la colocación de un drenaje disminuir la inflamación del intestino afectado y conseguir una optimización del paciente como paso previo a la terapia definitiva.

Desde entonces varios autores han empleado esta técnica en pacientes muy inestables, especialmente prematuros extremos, realizándolo en la propia UCI neonatal como un método transitorio en espera de una mejoría que permita una actitud más agresiva siendo en ocasiones el tratamiento definitivo.

En la literatura publicada al respecto no es posible encontrar estudios rigurosos que evalúen y comparen las diferentes técnicas empleadas en el tratamiento quirúrgico de la ECN.

La alternativa más empleada a día de hoy sigue siendo la realización de una laparotomía exploradora con resección y derivación intestinal.

Figura 5: esquema de tratamiento basado en los estadios de la clasificación de Bell.



Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future (224).

1.8. Complicaciones:

Las complicaciones derivadas de este cuadro a corto y largo plazo son múltiples y pueden referirse a sintomatología gastrointestinal o a alteraciones en el crecimiento y neurodesarrollo.

GASTROINTESTINALES:

– ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE RECURRENTE:

A corto plazo los pacientes pueden presentar recurrencia del cuadro ECN en torno a un 5% de los casos (227). Puede aparecer después de manejo médico o quirúrgico, y no presenta asociación con el tipo o tiempo de reinicio de nutrición enteral, localización anatómica inicial, o el tipo de tratamiento inicial.

La recurrencia puede aparecer en el mismo sitio anatómico que el cuadro inicial o en otra localización a lo largo del tracto GI.

Más del 70 % de estos pacientes son tratados satisfactoriamente de manera no quirúrgica.

– COMPLICACIONES DERIVADAS DEL ESTOMA:

Las complicaciones secundarias a la realización de un estoma pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes que sobreviven (228). Estas complicaciones incluyen el prolapso, estenosis, necrosis y retracción y frecuentemente requieren reintervención quirúrgica para su manejo.

En pacientes con yeyunostomías proximales, la pérdida de fluidos puede conducir a deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas fallo en la ganancia ponderal, y alteraciones de la piel periestoma de mayor o menor gravedad.

Por ello en estos casos se suele indicar la reconstrucción de tránsito de manera precoz en cuanto el paciente este en un estado óptimo para tolerar de manera adecuada la intervención, usualmente se indica a partir de los 2 kg de peso con adecuada nutrición y crecimiento.

– **MALAABSORCION Y SINDROME DE INTESTINO CORTO:**

La malaabsorción en estos pacientes es derivada de la combinación de diversos factores entre los que se encuentran: disminución de la longitud intestinal tras la resecciones, disminución del área de absorción mucosa, reducción de enzimas, hipermotilidad intestinal, hipersecreción de ácidos gástricos, sobrecrecimiento bacteriano, disminución del tiempo de tránsito intestinal, déficit de vit B12, déficit de ácidos biliares.

La ECN es la causa más frecuente de síndrome de intestino corto en la infancia. Incluso aquellos pacientes que no precisaron cirugía ni resecciones intestinales para el tratamiento de esta entidad pueden presentar cuadros malabsortivos equiparables a grandes resecciones debido a la agresión recibida por el intestino en desarrollo.

El síndrome de intestino corto es la complicación gastrointestinal más seria derivada tras el tratamiento de ECN. Puede aparecer hasta en un 25% de los pacientes y hasta un 42% de los tratados quirúrgicamente (21).

En este aspecto la capacidad adaptativa no es equiparable en todos los segmentos intestinales, así pacientes que presentan grandes resecciones yeyunales presentan mejor pronóstico nutricional a largo plazo que aquellos con resecciones ileales, dada la alta capacidad adaptativa a nivel ileal.

En cuanto a la preservación o no de la válvula ileocecal, los estudios no son concluyentes en cuanto al pronóstico de mantener la misma, y parece que una adecuada longitud intestinal y preservación de longitud ileal son factores mucho más influyentes que la preservación valvular en sí.

Estos pacientes presentan riesgo aumentado de sepsis (229), colestasis y fallo hepático debido a la necesidad crónica de nutrición parenteral en algunos casos total.

En casos severos, los pacientes con síndrome de intestino corto, pueden presentar como único tratamiento un trasplante intestinal con resultados poco esperanzadores.

– **ESTENOSIS INTESTINALES:**

La primera descripción clínica y radiológica de estenosis intestinal tras la resolución de un cuadro de ECN fue presentada en 1968 por Rabinowitz et al (230).

La incidencia global de estenosis se sitúa entre un 9% y un 36% según las series publicadas (228). Es importante destacar que las estenosis post enterocolitis son más frecuentes en pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico. A su vez esta complicación aumenta a medida que disminuye la mortalidad asociada a esta entidad.

Las estenosis son debidas a la fibrosis cicatricial que aparece tras una agresión isquémica severa. El lugar más frecuente en el que se sitúan es el colon, 80%, seguido del ileon termi-

nal, 15%. Dentro de las localizadas en el colon el lugar más frecuente es el ángulo esplénico, 21% del total.

Aunque lo más frecuente son las estenosis únicas, las múltiples pueden ocurrir en torno a un 15% de los casos de estenosis post enterocolitis (231).

Debe sospecharse la existencia de una estenosis en pacientes con manejo médico de un cuadro de ECN que debutan con un cuadro de obstrucción intestinal, vómitos o sangrado rectal. Así mismo pueden presentarse a las pocas semanas de iniciarse el cuadro o años después de la resolución del mismo.

La prueba de elección para demostrar la presencia de estenosis post ECN es el ENEMA OPA-CO que debe realizarse en casos de sospecha diagnóstica o siempre previo a la reconstrucción del tránsito intestinal.

El tratamiento habitual es la resección intestinal del segmento estenótico con anastomosis termino terminal.

Imagen 17. Estenosis colónica post enterocolitis.



– COLESTASIS HEPÁTICA:

La colestasis hepática es debida a la combinación de diversos factores, aunque el principal desencadenante es la nutrición parenteral prolongada.

Se caracteriza por aumento de la bilirrubina directa, hepatomegalia y elevación de las transaminasas.

Aunque su origen es multifactorial, la nutrición parenteral total parece ser el principal desencadenante, por ello la administración concomitante de pequeños volúmenes de nutrición enteral trófica, que puedan estimular la mucosa intestinal en la producción de sales biliares parece ser uno de los mejores tratamientos para disminuir su repercusión hepática.

OTRAS COMPLICACIONES:

– DEHISCENCIA DE LA PARED ABDOMINAL:

Las características de estos pacientes hacen que la cicatrización esté retrasada o sea poco eficiente, lo que conduce en ocasiones a dehiscencias totales o parciales del cierre abdominal en los pacientes quirúrgicos.

Puede ser tratada mediante curas diarias o más recientemente mediante la aplicación de sistemas de vacío, NPWT, "Negative pressure wound therapy".

Imagen 18. Dehiscencia de la pared abdominal en un paciente con enterocolitis necrotizante con derivación intestinal.



Imagen 19. Colocación de las gasas húmedas como superficie de contacto para generar presión negativa.



Imagen 20. Colocación del dispositivo de presión negativa.



Imagen 21. Resultado final del cierre abdominal tras la aplicación del sistema de presión negativa.



SISTÉMICAS

– FALLO MULTIORGANICO SISTEMICO

Aparece en estadios avanzados de la enfermedad y suele ser la causa de fallecimiento de la mayoría de los pacientes con enterocolitis necrotizante.

– HEMORRAGIA HEPATICA INTRAOPERATORIA:

El daño de la barrera mucosa intestinal supone una pérdida de protección de la misma y permite el paso de las endotoxinas y otro tipo de toxinas presentes en la luz intestinal, al torrente sanguíneo.

Estas tóxicas provocan alteraciones metabólicas y daño a los hepatocitos y a las células reticuloendoteliales, células de Kupffer hepáticas.

Todo esto provoca un aumento de la lesión hepática a la que se suma la isquemia debida a una situación de shock metabólico y a la marcada trombocitopenia y alteraciones en la coagulación que frecuentemente presentan estos pacientes. La tasa publicada de hemorragia hepática intraoperatoria se sitúa en estos pacientes en torno a un 6% (232).

– RETRASO EN EL CRECIMIENTO Y NEURODESARROLLO:

Un recién nacido que se recupera de enterocolitis necrotizante puede tener un incremento del riesgo de retraso severo del neurodesarrollo hasta en un 25% de los casos (233).

La estancia hospitalaria presenta una fuerte asociación con el neurodesarrollo en los primeros años de vida. Este hecho refleja los probables efectos adversos tanto médicos como sociales en el cerebro en desarrollo. Se recomienda un seguimiento neurológico cada 6 meses en los primeros años de vida debido a que los supervivientes a un cuadro de ECN tienen alto riesgo de presentar comorbilidades en el neurodesarrollo, tales como retraso psicomotor global, retraso en la adquisición del lenguaje, retraso mental, y problemas de la conducta social (234-236).

Los pacientes tratados quirúrgicamente tienen el doble de riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo en relación a aquellos que solo precisaron tratamiento médico (237), y que presentan tasas similares de desarrollo a pacientes prematuros sin cuadro de ECN asociado.

Aquellos pacientes que se recuperan de un cuadro de ECN, incluso sin presentar un cuadro malabsortivo secundario pueden presentar retraso tanto en la ganancia ponderal como en altura por debajo del percentil 50 durante muchos años tras la resolución del mismo (238).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La justificación del estudio se debe a la gravedad de esta patología, a su frecuencia, a su variabilidad e incertidumbre, a los beneficios derivados de su investigación y las publicaciones al respecto:

Gravedad

La enterocolitis necrotizante es una de las causas más importantes de morbilidad del paciente prematuro, así como de las secuelas a largo plazo tanto gastrointestinales como en el neurodesarrollo.

Frecuencia

La mayor parte de las publicaciones estiman que la incidencia de enterocolitis necrotizante se mantiene estable a pesar de la mejoría de los cuidados perinatales debido a unas características diferentes del paciente afectado en la actualidad.

Variabilidad e incertidumbre

La enterocolitis necrotizante es una entidad cuyos síntomas y signos son a menudo muy inespecíficos y la mayoría de ellos inicialmente están presentes y son prevalentes en las sepsis de origen intestinal.

Por ello predecir la progresión de la enfermedad o definir el momento de requerimiento quirúrgico siguen siendo aspectos poco definidos en esta entidad.

Esto origina una falta de consenso sobre **cuándo y cómo** actuar quirúrgicamente en estos pacientes.

Existe además una gran variabilidad tanto entre diferentes centros hospitalarios “diferentes escuelas quirúrgicas” como entre diferentes facultativos especialistas, “decisiones basadas en experiencias previas”, a la hora de indicar tratamiento quirúrgico en estos pacientes.

Beneficios derivados de la investigación

Existe hoy en día un gran desconocimiento sobre por qué mueren los niños afectados de esta entidad, es decir porque en unos pacientes la enfermedad progresa y otros no.

En cuanto al tratamiento solo hallazgos radiológicos como neumoperitoneo, se consideran indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica y son por definición hallazgos tardíos en el curso de la enfermedad.

En ausencia de indicaciones absolutas, el reto para el cirujano pediátrico es ser capaz de identificar aquellos pacientes en los que la enfermedad progresa y que se beneficiarían de una intervención quirúrgica, al mismo tiempo que la selección exquisita de estos potenciales pacientes quirúrgicos minimice los riesgos implícitos a una intervención.

Publicaciones al respecto

En gran parte esta falta de consenso, es derivada de la escasez de estudios que oriente de una manera fiable sobre el momento idóneo de intervención quirúrgica.

Por todo ello en las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la ECN presentan un gran componente subjetivo y se plantean preguntas como: *¿es necesario operar?* y de ser así *¿cuándo es el mejor momento para realizar la intervención quirúrgica?*

Muchos de los pacientes intervenidos de ECN en los que intraoperatoriamente se demostró necrosis intestinal no presentaban signos radiológicos o clínicos considerados como indicadores relativos para realizar la intervención. Y sobre todo una vez que las indicaciones absolutas ya están presentes la perforación intestinal ya ha ocurrido y la enfermedad está por tanto evolucionada.

Hasta el momento ningún parámetro aislado ha demostrado ser fiable para determinar la necesidad de indicación quirúrgica. Por ello se han descrito un conjunto de parámetros fisiológicos para guiar el tratamiento de los pacientes con ECN, pero la mayoría de estos estudios están basados en pequeñas series de pacientes o solo realizan un análisis bivariado de cada parámetro por separado y no valorando al paciente en su conjunto por lo que no se han demostrado como fiables en los resultados obtenidos.

A pesar de los avances médicos en el manejo de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos la mortalidad asociada se mantiene prácticamente invariable, es por ello que nuestro estudio trata de determinar mediante la recopilación de información de los pacientes afectados de esta entidad y atendidos en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña qué factores o asociación de los mismos, tienen una mayor correlación clínico-quirúrgica para seleccionar pacientes con alto riesgo de mortalidad o potencialmente quirúrgicos, extremando así el control clínico y optimizando la toma de decisiones.

Si analizamos los factores socio-epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de los pacientes atendidos en nuestra área sanitaria y los comparamos con grupos de pacientes presentados y publicados por otros centros, encontramos discordancias y diferencias que son subsanables y estaremos en condiciones de investigar potenciales actuaciones a todos los niveles, desde preventivos a terapéuticos. La mejora en los protocolos de actuación adaptados a las características de nuestro grupo repercutirá sin duda en una disminución de la mortalidad.

Identificar aquellos **factores pronósticos de morbimortalidad** y al paciente de **alto riesgo quirúrgico** es fundamental para extremar las medidas clínicas y evitar un retraso en la indicación quirúrgica.

En la Comunidad autónoma de Galicia, por otra parte, no existen publicaciones sobre el tema objeto del estudio, siendo una patología prevalente por el aumento del índice de prematuridad.

3. HIPÓTESIS

H_0 : Las manifestaciones perinatales, clínicas, analíticas, radiológicas y decisiones terapéuticas son independientes del pronóstico.

H_a : Las manifestaciones perinatales, clínicas, analíticas, radiológicas y decisiones terapéuticas se asocian al pronóstico.

H_0 : Las decisiones del manejo terapéutico son independientes de las manifestaciones perinatales, clínicas, analíticas y radiológicas.

H_a : Las decisiones del manejo terapéutico se asocian a las manifestaciones perinatales, clínicas, analíticas y radiológicas.

4. OBJETIVOS

- 4.1. Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante y los cambios epidemiológicos durante el periodo de estudio (febrero de 2003 y marzo de 2015).**
- 4.2. Determinar el curso clínico de la enfermedad y su pronóstico.**
- 4.3. Determinar la tasa de letalidad intrahospitalaria y sus determinantes.**
- 4.4. Determinar las variables asociadas a la decisión terapéutica: tratamiento médico o quirúrgico.**

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Con el fin de localizar información científica sobre el tema de estudio se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario: medline, embase, pubmed.

A partir de los resultados obtenidos se descargaron los registros en un gestor de referencias bibliográficas (endnote web) con el fin de eliminar los duplicados.

Se sigue el sistema de citación de orden de mención o estilo Vancouver.

Para ello se han empleado números arábigos intercalados en el texto entre paréntesis según los principios del American National Standards Institute (ANSI), desarrollados por la National Library of Medicine.

Los elementos de las referencias bibliográficas han sido incluidos en el siguiente orden: autor/ es, título del artículo, nombre de la revista según el Index Medicus, año de publicación, número del volumen y números inclusivos de las páginas con todos los dígitos.

Han sido referenciados todos los autores de cada publicación sin limitaciones en el número de los mismos.

5.2. Ambito de estudio

Para la realización de nuestro estudio examinamos una muestra de pacientes pediátricos diagnosticados de Enterocolitis Necrotizante Neonatal en el Hospital Teresa Herrera o con sospecha o diagnóstico del mismo realizado en otros centros de nuestra área sanitaria y derivados a nuestro centro sanitario para diagnóstico y tratamiento al ser centro de referencia de Cirugía pediátrica.

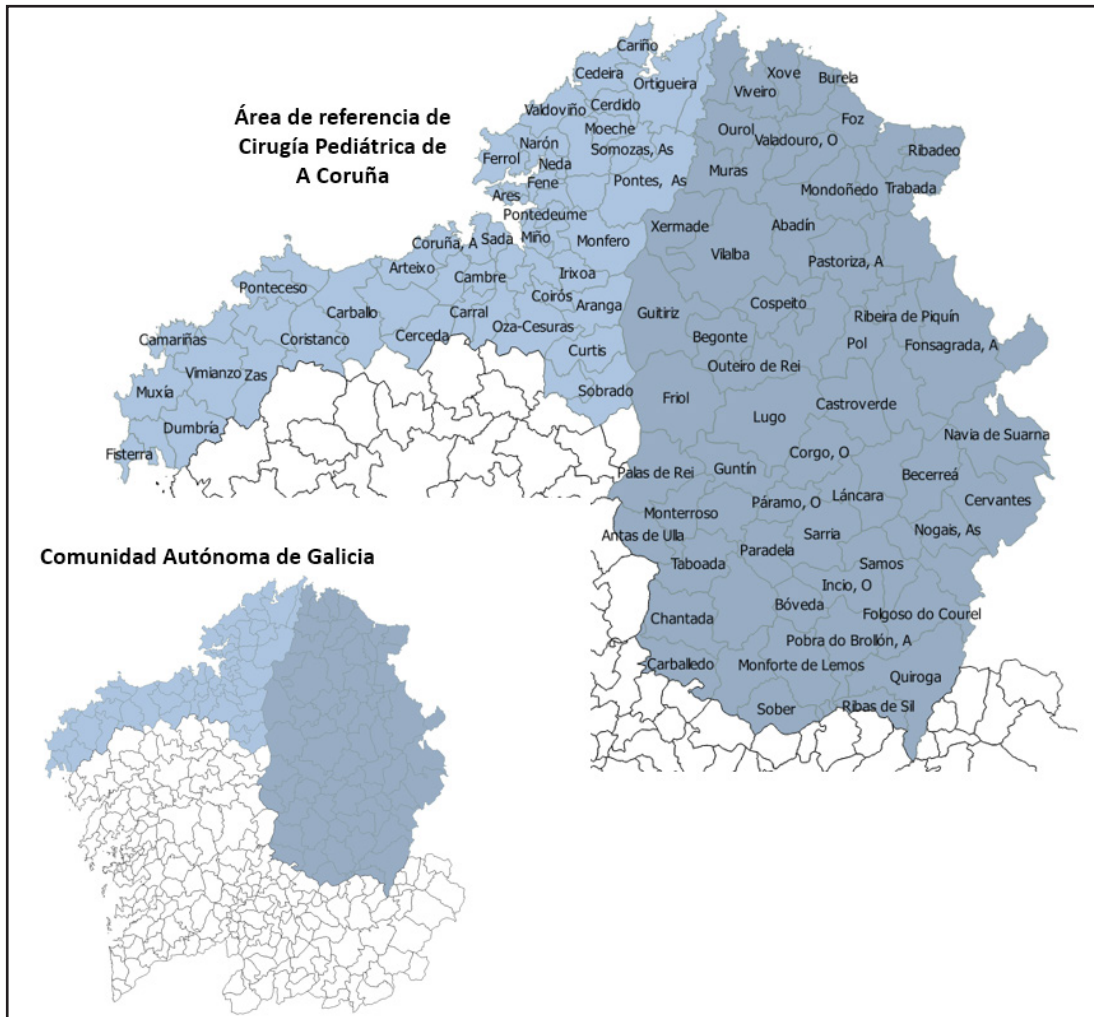
Imagen 22. Hospital Materno Infantil Teresa Herrera A Coruña.



5.3. Población de estudio

El servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Teresa Herrera (CHUAC), es servicio de referencia para aquellos pacientes nacidos en el área sanitaria de A Coruña, Lugo y Ferrol.

Figura 6. Área de referencia de Cirugía Pediátrica A Coruña.



5.4. Periodo de estudio

Pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante entre febrero de 2003 y marzo de 2015.

5.5. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional de seguimiento retrospectivo y prospectivo.

5.6. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante realizado en nuestro centro.

- Pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante realizado en otro centro y derivados a nuestro hospital en los que disponemos de todas las mediciones realizadas al diagnóstico del mismo.
- Pacientes con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante realizado en el periodo neonatal: menores de 1 mes de vida al diagnóstico.

El diagnóstico de ECN se realizó en base a los siguientes criterios:

Recién nacidos con diagnóstico de ECN realizado basándonos en criterios clínicos, radiológicos e histopatológicos según la clasificación de Bell modificada y así incluimos pacientes en estadio II o III de esta clasificación.

- Consentimiento informado de padres y o tutores legales de pacientes en seguimiento actual
- Seguimiento completo realizado por el servicio de cirugía pediátrica

5.7. Criterios de exclusión

Pacientes consospecha clínica de ECN o estadio I de Bell sin que existiese progresión clínica a estadio II o III.

Pacientes con cambio de diagnóstico a lo largo del seguimiento, fundamentalmente pacientes con hallazgos de perforación intestinal focal identificada en el acto intraoperatorio

Pacientes que no cumplen criterios de inclusión.

Pacientes cuyo padre o tutor legal no firmen consentimiento informado.

Pacientes remitidos de otra área sanitaria con imposibilidad de disponer de las pruebas al diagnóstico.

5.8. Selección de los pacientes

Se elaboró una base de datos con los pacientes suministrados por el servicio de codificación del CHUAC con el diagnóstico de *Enterocolitis Necrotizante*.

Posteriormente se diseñó una base de datos en software IBM SPSS statistics versión 20.0.

Los datos de cada paciente los recogió el autor después de la revisión de la historia clínica, en formato físico y en formato electrónico, mediante el programa GESTION DOCUMENTAL.

En aquellos pacientes diagnosticados con posterioridad al 2007, año en el que se inició la implantación del sistema de documentación electrónica IANUs, se añadió esta fuente para su revisión.

Así mismo se realizó la revisión de los datos existentes en el programa IClp de la uci neonatal.

En caso de que faltase algún dato en el formato electrónico, se recurrió siempre a la documentación de la historia proporcionada por el servicio de archivos del hospital.

5.9. Mediciones

De cada paciente incluido en el estudio se estudiaron:

5.9.1. *Variables de identificación sociodemográficas*

5.9.2. *Datos gestacionales*

5.9.3. *Tratamiento parto*

5.9.4. *Antecedentes perinatales*

5.9.5. *Manifestaciones clínicas perinatales*

5.9.6. *Manejo terapéutico perinatal*

5.9.7. *Manifestaciones clínicas*

5.9.8. *Parámetros analíticos*

5.9.9. *Hallazgos radiológicos*

5.9.10. *Manejo terapéutico*

5.9.11. *Hallazgos intraoperatorios*

5.9.12. *Eventos en el seguimiento*

VARIABLES ANALIZADAS

5.9.1. *Variables de identificación sociodemográficas*

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio tras obtener el permiso del Departamento de Documentación del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Las variables analizadas y su descripción son las que se presentan a continuación:

Estas variables serán recogidas:

*en todos los pacientes en el momento del diagnóstico del cuadro de enterocolitis necrotizante. Se tomó como fecha del diagnóstico de ECN el momento en el que el paciente presentaba signos y síntomas compatibles con un estadio de Bell II o III.

*serán de nuevo recogidas en el momento de la toma de decisión quirúrgica en aquellos pacientes que necesiten una intervención quirúrgica en el trascurso de la enfermedad.

– Variables de identificación

Registramos de todos los pacientes incluidos en el estudio:

1. Historia clínica: número de historia clínica.
2. Fecha nacimiento: en formato día/mes/año.
3. Municipio de origen.
4. Sexo: El factor sexo se analiza por separado para determinar en qué forma influye en la aparición de la enfermedad y su pronóstico.

– **Variables demográficas:**

5. Edad materna al momento del embarazo.

5.9.2. *Datos gestacionales*

– **Datos gestacionales:**

6. Tipo de fecundación: obtenida de manera espontánea, o artificial mediante técnicas de reproducción asistida.
7. Tipo de gestación: embarazo único o múltiple.
8. Edad gestacional al nacimiento del paciente.
9. Edad al diagnóstico: recogemos en días la edad de los pacientes que se diagnostican de ECN.
10. Test de estreptococo: recogemos en los casos con datos disponibles la positividad o negatividad del test de estreptococo realizado a las madres en los momentos previos al parto. El estreptococo del grupo B es un tipo de bacteria que puede colonizar el tracto genito urinario. Aproximadamente entre el 10 y el 30 por ciento de las mujeres embarazadas son portadoras de la bacteria en la vagina o el recto y el área circundante. Por lo general el estreptococo del grupo B es inofensivo en los adultos sanos, pero en un recién nacido puede relacionarse con la aparición de infecciones graves.

– **Variables identificadas en las ecografías prenatales:**

11. Crecimiento intrauterino retrasado: se define como un retraso del crecimiento del feto que provoca que su peso esté por debajo del percentil 10 esperado para la respectiva edad gestacional.
12. Pequeño para la edad gestacional: describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar, percentil 3, por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional.
13. Oligoamnios: indica un índice de líquido amniótico menor de 5.

– **Otros datos recogidos:**

14. Síndromes malformativos del paciente con diagnóstico de ECN.

5.9.3. *Tratamiento preparto*

15. Tratamiento preparto: Administración de corticoides previos al parto como tratamiento de la inmadurez pulmonar en aquellos casos en los que se prevé un parto prematuro.

5.9.4. *Antecedentes perinatales*

16. Líquido amniótico: Claro/ Teñido. La presencia de líquido amniótico teñido se considera un dato de sufrimiento perinatal.

17. Tipo de parto: Vaginal/ Cesárea.
18. Parto instrumentado: así mismo la necesidad de un parto instrumentado, fórceps, ventosas, kiwi... puede indicar la existencia de sufrimiento perinatal.
19. Peso al nacimiento: medido en miligramos.
20. Puntuación obtenida en el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos.

5.9.5. *Manifestaciones clínicas perinatales*

21. Distress respiratorio al nacimiento: se registra la presencia de un cuadro de dificultad respiratoria que cursa con hipoxemia.
22. Bradicardia perinatal: se considera bradicardia perinatal la presencia de un registro menor de 100 latidos por minuto en el recién nacido.

5.9.6. *Manejo terapéutico perinatal*

23. Surfactante: administración de surfactante como tratamiento del síndrome de distress respiratorio perinatal.
24. Ventilación mecánica: requerimientos de alguna modalidad de ventilación invasiva.
25. Horas de ventilación mecánica.
26. Soporte ionotrópico: necesidad de soporte ionotrópico previo al debut de la enfermedad.
27. Nutrición enteral: administración de lactancia materna, artificial o mixta.
28. Cateterización umbilical, presencia de algún catéter a nivel umbilical, arterial o venoso.
29. Traslusión de hemoderivados.
30. Antibioterapia empírica y registro del tipo de antibioterapia. Se registra el tipo de antibiótico recibido en aquellos pacientes etiquetados al nacimiento como "riesgo de infección". Esto puede ser debida a la presencia de una analítica infecciosa perinatal, sospecha de corioamnionitis, o fiebre materna periparto, o por la existencia de test de estreptococo positivo.

5.9.7. *Manifestaciones clínicas*

31. Al diagnóstico y en aquellos pacientes sometidos a intervención quirúrgica se analizarán los siguientes parámetros clínicos:
32. Edad al diagnóstico, se tomó como edad al diagnóstico la edad que presentaban los pacientes al inicio de los síntomas del cuadro de ECN una vez estadiados como estadio II o III de Bell.
33. Fiebre: se registro una temperatura superior a 37 ° grados axilar.
34. Residuo gástrico: se determinó la existencia de residuo gástrico recogido tras la colocación de una sonda nasogástrica al diagnóstico del cuadro.

35. Vómitos: se recogieron la presencia de vómitos en aquellos pacientes portadores de SNG o sin ella que presentaron episodio de vómito alimentario o bilioso.
36. Rectorragia: se detectó la presencia de sangrado digestivo bajo ya sea mediante el test de sangre oculta en heces o registrando la visualización de sangre macroscópica en las mismas.
37. Apnea: se registraron la existencia de episodios de apnea concurrentes con el momento del diagnóstico o la toma de decisión quirúrgica.

– **Exploración física:**

38. Letargo: se consideró letargo en aquellos pacientes que presentaban hipoactividad.
39. Irritabilidad.
40. Distensión abdominal.
41. Eritema abdominal o discoloración de la pared abdominal.
42. Empastamiento abdominal.
43. Masa abdominal palpable y/o visible
44. Dolor a la exploración física, muestras de dolor espontáneo con las manipulaciones o aumento de los requerimientos analgésicos una vez diagnosticado el cuadro o tomada la decisión quirúrgica.

– **Otros datos**

45. Frecuencia cardíaca: frecuencia cardíaca registrada en las horas iniciales al diagnóstico del cuadro de la intervención quirúrgica en latidos por minuto.
46. Coagulopatía presente en pruebas analíticas.

5.9.8. *Parámetros analíticos*

– **Parámetros analíticos**

47. Glucemia en mg/dL.
48. Creatinina en mg/dL.
49. Sodio en mEq/L.
50. Hematocrito en%.
51. Hemoglobina en g/dL.
52. Potasio en mEq/L.
53. Proteínas en g/dL.
54. Plaquetas x 10⁹/L.
55. Leucocitos x10⁹/L.

- 56. Neutrófilos en %.
- 57. Linfocitos en%.
- 58. pH.
- 59. Proteína C Reactiva.
- 60. Procalcitonina.

5.9.9. *Hallazgos radiológicos*

– **Hallazgos radiológicos**

- 61. Distensión de asas intestinales: se registran hallazgos radiológicos compatibles con distensión intestinal.
- 62. Asa fija: se identifica la presencia de un asa fija o aperistáltica en radiografías seriadas.
- 63. Ausencia gas intestinal o patrón anómalo de distribución del mismo: escasez de gas intraluminal.
- 64. Ileo.
- 65. Líquido libre, ascitis, “silencio abdominal”, presencia de abdomen blanco en radiografía debido a la ausencia de gas o a la presencia de líquido libre entre asas.
- 66. Neumatosis, hallazgo patognomónico de esta entidad, presencia de gas intramural intestinal.
- 67. Gas portal, presencia de aire en el sistema portal.
- 68. Neumoperitoneo, identificación de aire libre intraabdominal.

5.9.10. *Manejo terapéutico*

– **Manejo terapéutico:**

- 69. Tratamiento médico. Buena evolución con tratamiento médico.
- 70. Tratamiento quirúrgico:

– **Modalidad de tratamiento quirúrgico recibido:**

- 71. Lavado peritoneal con suero salino fisiológico caliente, exploración de cavidad abdominal y colocación de drenaje.
- 72. Resección intestinal del segmento afectado y anastomosis intestinal.
- 73. Resección < 15 cm de intestino y derivación intestinal con formación de ostomía.
- 74. Resección > 15 cm de intestino y derivación intestinal con formación de ostomía.

5.9.11. Hallazgos intraoperatorios

– **Hallazgos intraoperatorios:**

75. Intestino normal, identificación durante la exploración abdominal de un intestino de características normales, bien perfundido y vascularizado.
76. Intestino isquémico recuperable, identificación durante la exploración abdominal de un intestino con datos focales o difusos de isquemia intestinal que tras el lavado profuso con suero salino fisiológico caliente presenta buena reperfusión y coloración.
77. Necrosis, se objetiva durante el proceso quirúrgico una o más zonas intestinales de aspecto necrótico o gangrenoso.
78. Perforación intestinal única, identificación de perforación completa de la pared intestinal bien asociada a necrosis adyacente o a datos de isquemia intestinal.
79. Perforación intestinal multifocal, identificación de más de una perforación intestinal en el contexto de presencia de un intestino necrótico o isquémico.

5.9.12. Eventos en el seguimiento

80. *Necrosis intestinal* presente en el total de pacientes.
81. Acto quirúrgico
 - *Perforación intestinal única, registrada en el total de casos.
 - *Perforación intestinal multifocal, registrada en el total de casos.
82. *Perforación intestinal* en el seguimiento, una vez pasado el cuadro agudo y que requiere nuevas intervenciones terapéutico-quirúrgicas para su manejo.
83. *Estenosis intestinal* tras el cuadro agudo, identificado por un cuadro de obstrucción intestinal en aquellos pacientes que reciben tratamiento médico para su cuadro de enterocolitis o diagnosticado en el enema opaco realizado previo a la reconstrucción del tránsito intestinal.
84. Muerte.

5.10. Justificación del tamaño muestral

En el periodo de estudio se han identificado 124 pacientes que cumplen criterios de inclusión, este tamaño muestral nos permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión del 9% para determinar las características de los pacientes incluidos.

En cuanto al estudio del pronóstico los 124 pacientes incluidos en este estudio permiten detectar riesgos relativos de 2,1 o más con una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80% asumiendo una prevalencia de exposición del 50% y un porcentaje de censura de alrededor del 50%.

Figura 7. Cálculo del tamaño muestral.

Riesgo relativo a detectar:	2,1
Proporción de expuestos:	0,5
Proporción de observaciones censuradas:	0,5
Nivel de confianza o seguridad:	0,95
Poder estadístico:	0,8
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO:	114,07

Sonia Pértega Díaz, Salvador Pita Fernández. Complejo Hospitalario universitario de A Coruña

5.11. Estrategia de análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresarán como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresarán como valor absoluto y porcentaje con la estimación del 95% intervalo de confianza. La comparación de medias se realizará por medio de la t de Student o de Mann Whitney según proceda tras comprobación de normalidad con el test de Kolmogorov Smirnov. La asociación de variables cualitativas se estimará por medio del estadístico Chi cuadrado. Para la realización del estudio pronóstico se realizará un análisis multivariado de regresión logística.

Todos los test se realizaron considerando significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0.

6. ASPECTOS ÉTICO LEGALES

El estudio se realizará siguiendo las normas de buena práctica clínica de la declaración de Helsinki.

Este es un estudio retrospectivo donde algunos de los pacientes han fallecido y otros han tenido la patología objeto de estudio hace 10 años. Es por ello que el consentimiento informado en la mayoría de estos pacientes es inviable. Es por ello que para este grupo de pacientes solicitamos la autorización para revisar su historia clínica teniendo en consideración:

La Ley 41/2002 básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica,

La Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001, reguladora de consentimiento informado e historia clínica de los pacientes, y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso e acceso a historia clínica electrónica,

Así como lo relativo al cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal y el reglamento que la desarrolla.

Confidencialidad de los datos

En dichos pacientes garantizamos la no identificación de los pacientes a través de un proceso de codificación.

Consentimiento informado

Aunque se trata de un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en el curso de 2015 y que en la actualidad están sometidos a un proceso de seguimiento solicitaremos el consentimiento informado a los padres o tutores legales, que se adjunta al final de este documento.

Comité autonómico de la ética de la investigación

El estudio fue enviado para su valoración por el comité autonómico de Ética de la Investigación de Galicia, emitiendo un informe favorable con código de registro en el CAEI de Galicia

Evaluación beneficio riesgo para los sujetos de investigación

El carácter retrospectivo del estudio garantiza la seguridad de los pacientes que participan en el ya que el estudio consiste en la revisión de datos presentes en la historia clínica.

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

La participación en este estudio no varía en absoluto la práctica clínica habitual que se lleva a cabo en pacientes con esta patología, ya que se realizarán el mismo número de revisiones y se solicitarán las mismas pruebas que si el paciente no participase en este estudio.

7. RESULTADOS

7.1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

7.1.1. Características sociodemográficas, gestacionales, prenatales y perinatales.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio según antecedentes perinatales y comorbilidad se muestran en la **tabla 5**.

Tabla 5: Características de los pacientes incluidos en el estudio según antecedentes perinatales y comorbilidad.

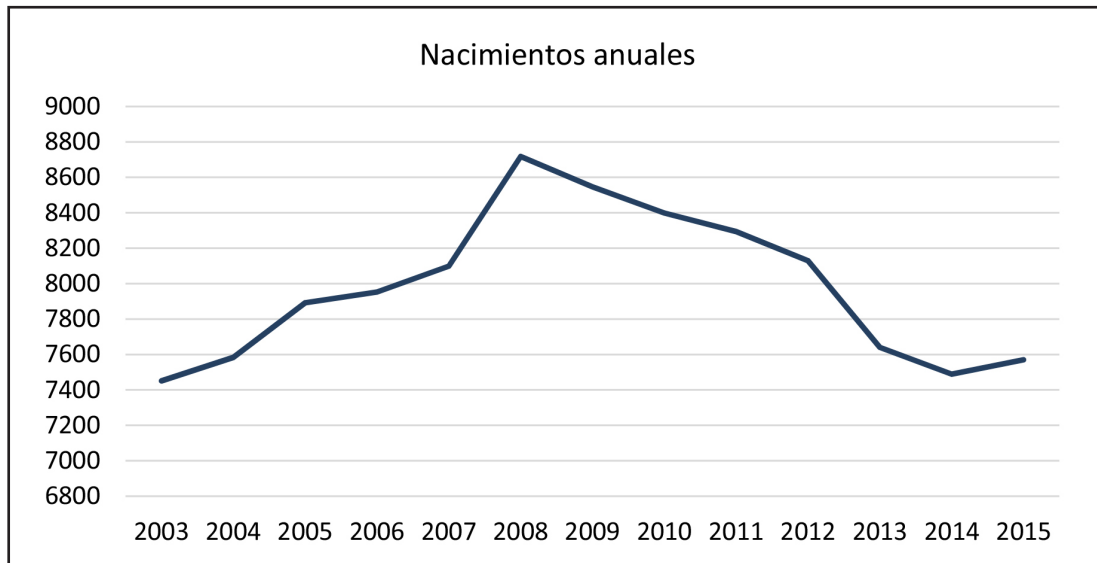
	n (%)	95%IC: LI;LS	Media±DT	Mediana
Demográficas				
Sexo				
Niño	77 (62,1%)	53,1;71,0		
Niña	47 (37,9%)	28,9;46,8		
Edad materna al nacimiento	121/124		32,0±6,2	32
Datos gestacionales				
Tipo de embarazo				
Único	102/124 (82,3%)	75,1;89,3		
Múltiple	22/124 (17,7%)	10,6;24,8		
Tipo de gestación				
Espontáneo	104/124 (83,9%)	76,9;90,7		
Artificial	20/124 (16,1%)	9,2;23,0		
Edad gestacional (semanas)	122/124 (98,4%)		33±4,2	33
Edad al diagnóstico (días)	124/124		10,1±9,2	8
Test Estreptococo positivo	11/45 (8,9%)	10,7;38,1		
Crecimiento intrauterino retardado	23/124 (18,5%)	11,3;25,7		
Bajo peso edad gestacional	22/124 (17,7%)	10,6;24,8		
Oligoamnios	20/124 (16,1%)	9,2;23,0		
Síndrome asociado	3/124 (2,4%)	0,5;6,9		

Tratamiento preparto			
Corticoides previos	50/124 (40,3%)	31,3;49,3	
Antecedentes perinatales			
Líquido amniótico			
Claro	111/124 (89,5%)	83,7;95,3	
Teñido	13/124 (10,5%)	4,7;16,2	
Tipo de parto			
Vaginal	73/124 (58,9%)	49,9;67,9	
Cesárea	51/124 (41,1%)	32,1;50,2	
Parto instrumentado	8/124 (6,5%)	1,7;11,1	
Peso al nacimiento (mg)	123/124	1873,8±807,9	1780
Apgar al minuto 1	122/124	7,2±1,9	8
Apgar al minuto 5	123/124	8,3±1,6	9
Manifestaciones clínicas perinatales			
Distress respiratorio	59/124 (47,6%)	38,4;56,8	
Bradycardia	27/124 (21,8%)	14,1;29,4	
Manejo terapéutico perinatal			
Surfactante	31/124 (25%)	16,9;33,0	
Ventilación mecánica	41/124 (33,1%)	24,4;41,7	
Horas de ventilación mecánica		121,3±182,7	72
Soporte ionotrópico	16/124 (12,9%)	6,6;19,2	
Nutrición enteral	115/124 (92,7%)	87,8;97,7	
Cateterización umbilical	65/124 (52,4%)	43,2;61,6	
Trasfusión hemoderivados	21/124 (16,9%)	9,9;23,9	
Antibioterapia previa	90/124 (72,5%)	64,3;80,8	

Año de nacimiento de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante neonatal:

En la Figura se muestra el número de nacimientos anuales en el área sanitaria referencia de Cirugía Pediátrica de nuestro estudio y por lo tanto la población potencialmente afectada por esta entidad.

Figura 8. Número de nacimientos anuales en el área de referencia sanitaria en el periodo de estudio.



La evolución del número de casos de enterocolitis necrotizante a lo largo del seguimiento se muestra en la **Figura 8**, siendo los años con mayor número de pacientes el 2003 y el 2004 (n=18), y el menor el año 2010 (n=3).

Cabe destacar que en el año 2010 no hubo ningún caso de enterocolitis quirúrgica.

Figura 9. Año de nacimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

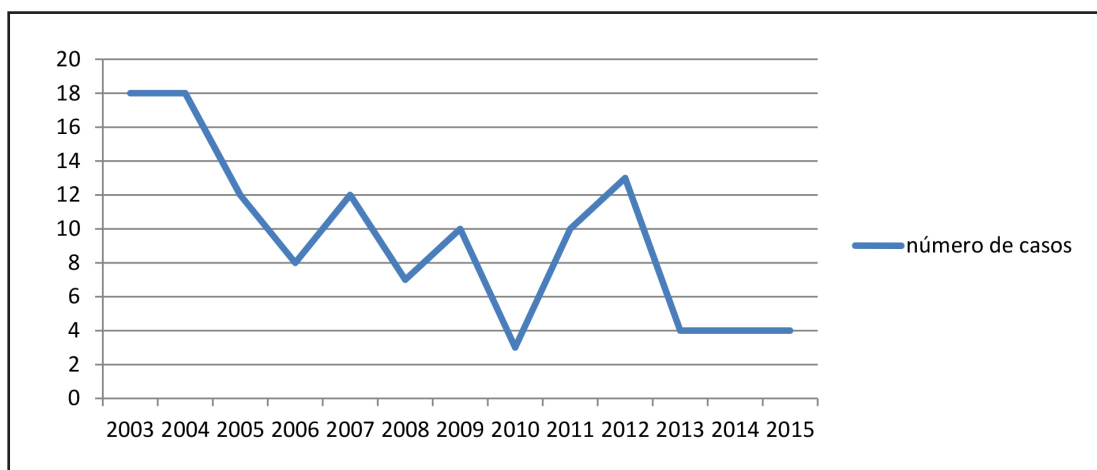
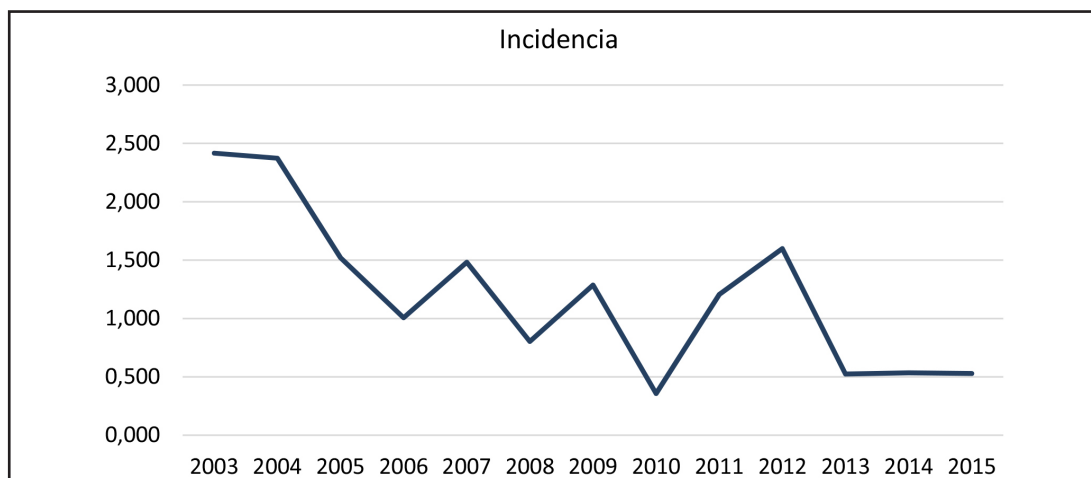


Figura 10. Incidencia de enterocolitis necrotizante en nuestra área sanitaria en el periodo de estudio.



– **Antecedentes maternos y perinatales:**

Existe un discreto predominio del sexo masculino (62,1%), siendo la mediana de la edad de las madres de 32 años.

En cuanto a los antecedentes maternos destacan la Hipertensión arterial y la diabetes gestacional como los más frecuentes y se muestran en la **tabla 2**.

Han tenido antecedentes de gestación artificial mediante técnicas de reproducción asistida el 16.1% de nuestros pacientes.

Tabla 6. Antecedentes maternos por orden de frecuencia.

	N (%)	95% IC: LI;LS
Hipertensión arterial	17/124 (13,7%)	7,2;20,2
Diabetes gestacional	10/124 (8,06%)	2,9;13,3
Tabaco	5/124 (4,03%)	1,3;9,2
Ex Administración de drogas por vía parenteral (ADVP)	5/124 (4,03%)	1,3;9,2
Cerclaje uterino	4/124 (3,22%)	0,9;9,1
Trastorno psiquiátrico	3/124 (2,42%)	0,5;6,9
Diabetes mellitus	2/124 (1,6%)	0,2;5,7
Eclampsia	2/124 (1,61%)	0,2;5,7
Hipo/hipertiroidismo	2/124 (1,6%)	0,2;5,7
Poliquistosis renal	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Mioma uterino	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
VHC	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Hiperemesis gravídica	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Condilomas acuminados	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Reflujo vesico ureteral	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Onfalocele	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Endometriosis	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Lupus	1/124 (0,8%)	0,02;4,4

Entre los antecedentes perinatales destacan la ruptura prolongada de membranas presente en 9 casos y la presencia de corioamnionitis en 7 casos.

Los antecedentes perinatales se muestran en la **tabla 3**.

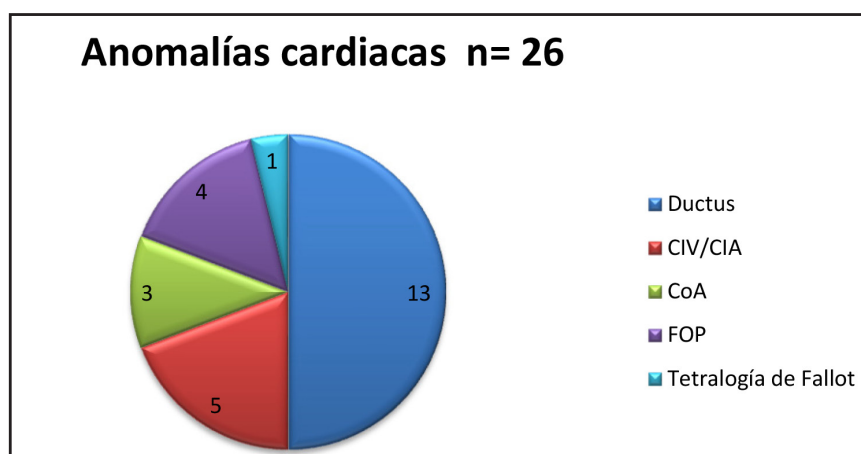
Tabla 7. Antecedentes perinatales por orden de frecuencia.

	n (%)	95% IC: LI;LS
Anomalías cardíacas	26/124 (21%)	13,4;28,5
Ruptura prolongada de membranas	9/124 (7,3%)	2,3;13,2
Corioamnionitis perinatal	7/124 (5,6%)	1,2;10,1
Tratamiento con ibuprofeno/indometacina	5/124 (4%)	1,3;9,2
Desprendimiento prematuro de placenta	3/124 (2,4%)	0,5;6,9
Hipertensión pulmonar del recién nacido	2/124 (2,4%)	0,2;5,7
Metrorragias durante el embarazo	2/124 (2,4%)	0,2;5,7
Polihidramnios ecográfico	2/124 (2,4%)	0,2;5,7
Tratamiento con prostaglandinas	2/124 (2,4%)	0,2;5,7
Parto extramuros	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Incompatibilidad Rh	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Toxoplasmosis congénita	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Derrame pleural ecográfico	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Ascitis ecográfica	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Asfixia perinatal	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Malformación linfática asociada	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Anomalías cromosómicas no sindrómicas	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Síndrome de Down	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Síndrome de Ebstein	1/124 (0,8%)	0,02;4,4
Anomalías digestivas	1/124 (0,8%)	0,02;4,4

Entre las anomalías congénitas registradas en nuestra serie de casos, las malformaciones cardíacas son las más frecuentemente asociadas a los pacientes con diagnóstico Enterocolitis necrotizante.

Aparecen en 26 de los pacientes de la serie, siendo el Ductus Arterioso Persistente el más frecuente de ellos, presente en 13 del total de pacientes, **Figura 10**.

Figura 11. Malformaciones cardíacas asociadas.



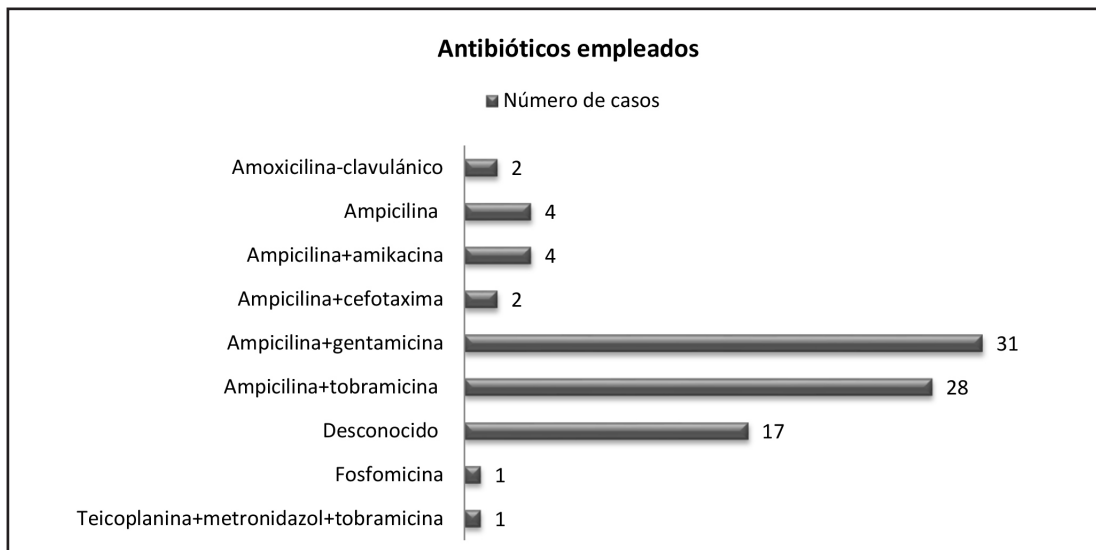
– **Antibioterapia parto:**

Del total de pacientes de nuestra serie de casos 90 recibieron antibioterapia previa al parto, siendo la combinación de Ampicilina más Gentamicina la más frecuentemente empleada.

Figura 11.

De los 17 pacientes en los que no tenemos registrada la antibioterapia administrada recibida por la madre previamente al parto, cabe destacar que son los más antiguos de la serie (entre los años 2003 y 2008), posteriormente tenemos registro de todos los antibióticos administrados a las futuras madres.

Figura 12. Regímenes de antibioterapia empleados parto.



- peso al nacimiento de los pacientes afectados de ECN:

El peso al nacimiento tiene una mediana de 1780 gramos.

Han presentado bajo peso para su edad gestacional el 17,7% de los niños estudiados.

Figura 13. Distribución de los pacientes (n) según el peso al nacer estratificado en sub-grupos.

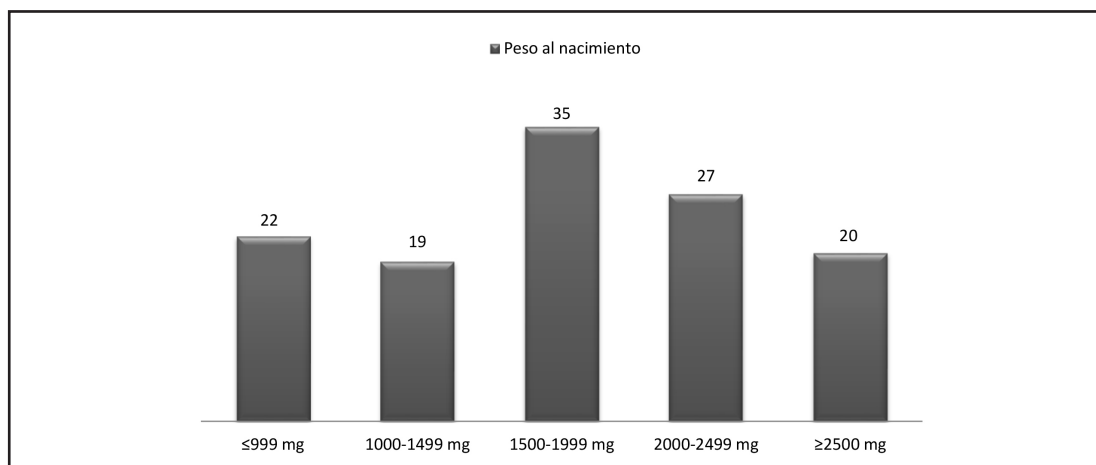
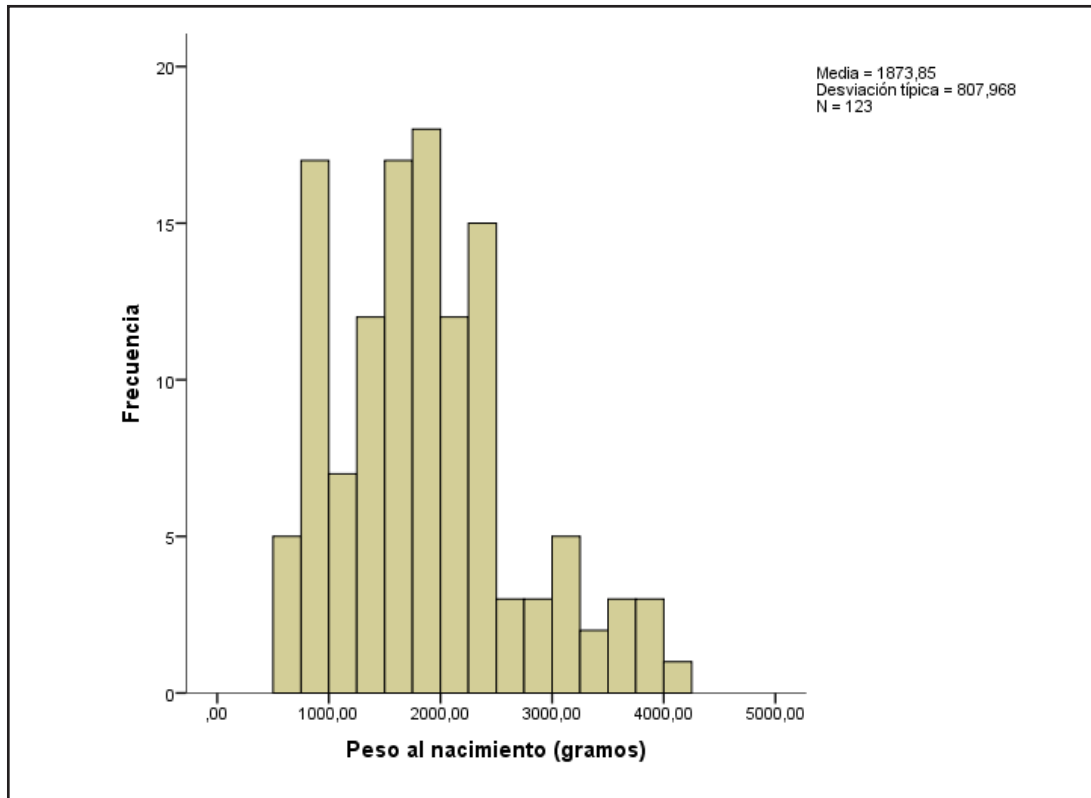


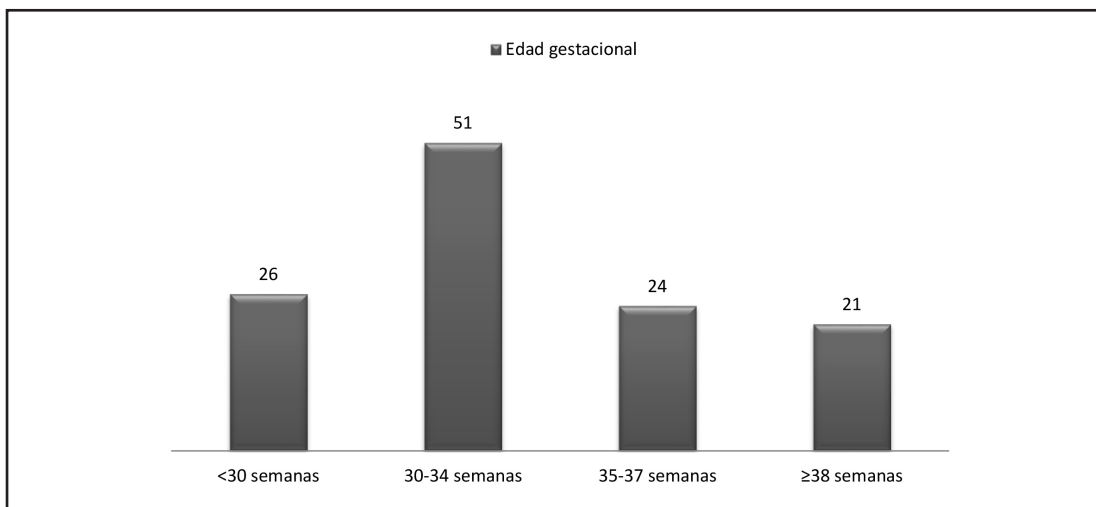
Figura 14. Distribución agrupada según peso al nacimiento.



– **Edad gestacional de los pacientes estudiados:**

La edad gestacional de los pacientes de nuestra serie tiene una mediana de 33 semanas (figura 5) y la edad al diagnóstico de los niños incluidos es de $10,1 \pm 9,2$ días con una mediana de 8.

Figura 15. Distribución de los pacientes (n) según la edad gestacional al nacer estratificada en subgrupos.



– **Datos perinatales:**

La mediana de puntuación en el test de Apgar al minuto es de 8 y a los cinco minutos asciende a 9.

Han presentado al nacimiento distress respiratorio el 47,6% de los pacientes de la serie. Veintiún pacientes (17%), recibieron trasfusión de hemoderivados y dieciséis (13%), requirieron soporte ionotrópico previo al diagnóstico de ésta entidad.

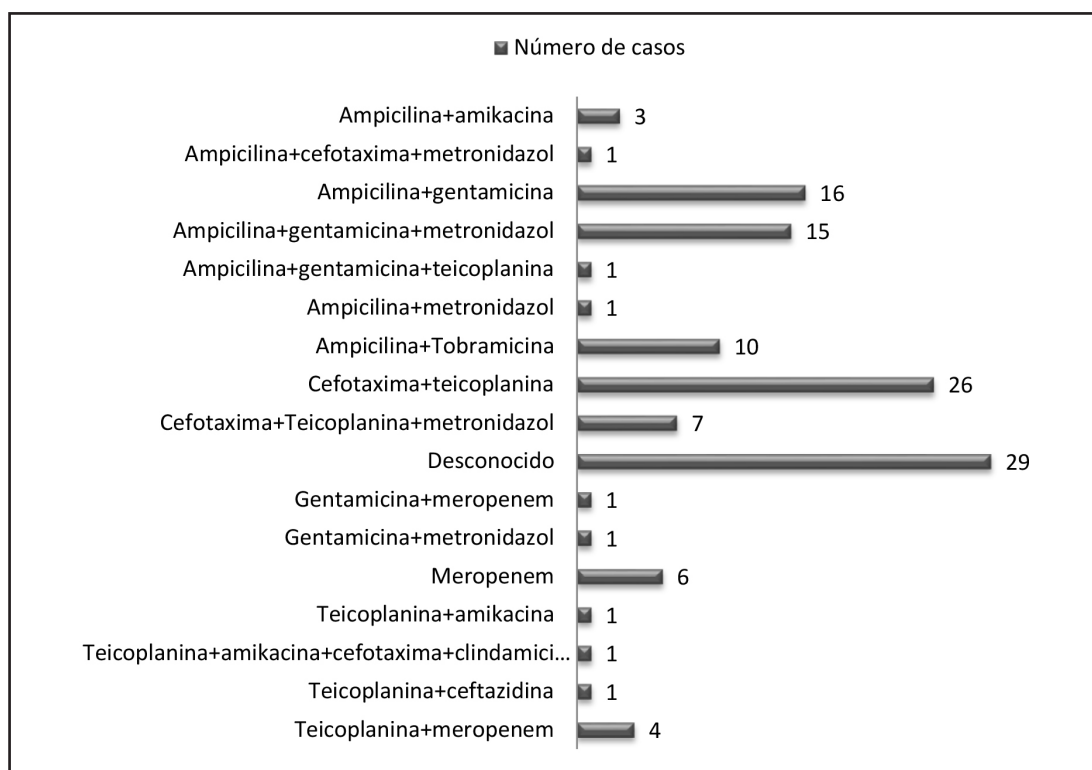
De los 124 pacientes de la muestra 41 (33%), requirieron soporte ventilatorio mediante ventilación mecánica invasiva antes del debut de la enfermedad, con una media de 121 horas de ventilación asistida.

Han recibido nutrición enteral el 92,7% de los pacientes previo al diagnóstico de la enfermedad.

– **Tratamiento antibiótico de la ECN:**

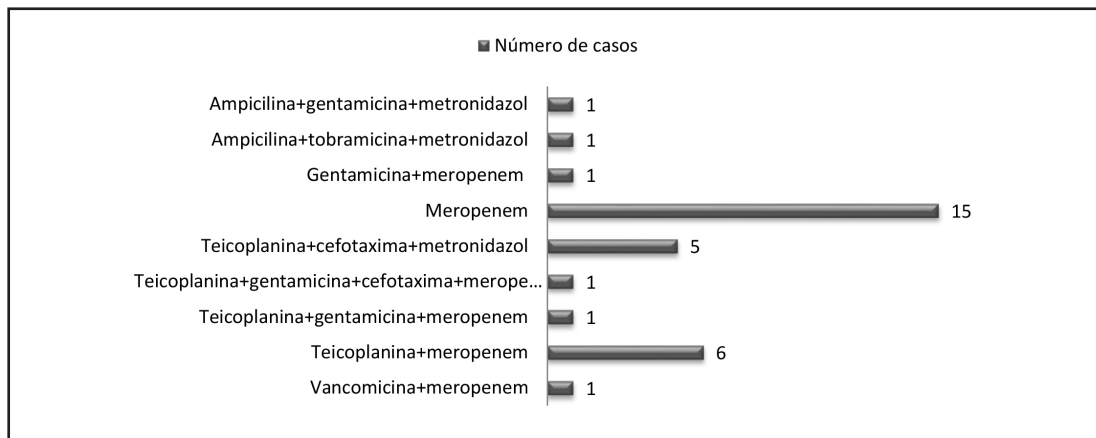
La antibioterapia inicial empírica una vez realizado el diagnóstico de ECN recibida por los pacientes se muestra en la **figura 16**.

Figura 16. Antibioterapia endovenosa en los pacientes con diagnóstico de ECN (n= 124).



De los pacientes que presentaron mala respuesta al tratamiento médico inicial, la rotación antibiótica más frecuentemente empleada ha sido en nuestra serie de casos el Meropenem en monoterapia, recibido por 15 de nuestros pacientes (**figura 17**).

Figura 17. Antibioterapia endovenosa recibida tras rotación antibiótica.

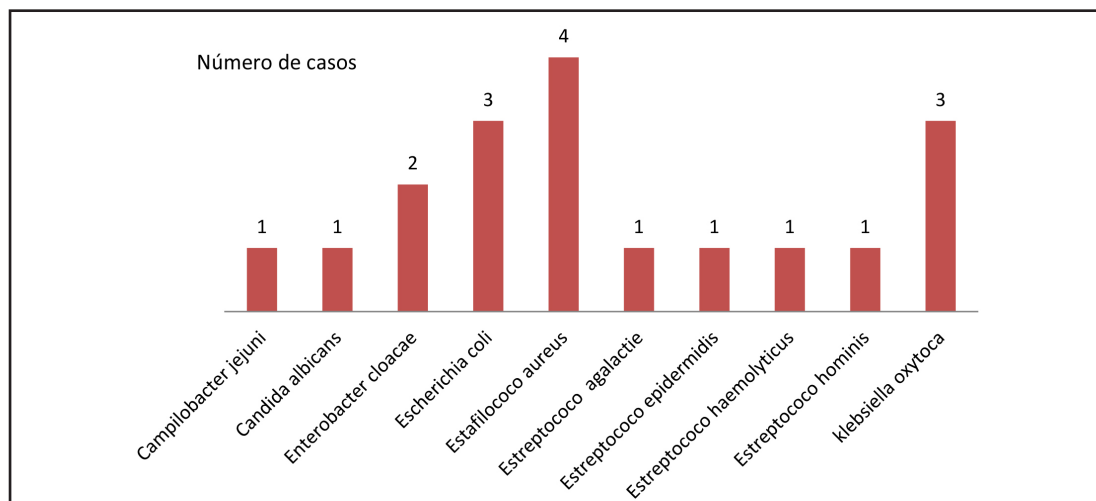


- Presencia de hemocultivo positivo:

Diecinueve pacientes de nuestra muestra presentaron hemocultivos positivos lo que supone el 15,3% del total de casos.

En cuanto a los gérmenes implicados en nuestra serie de casos, *Escherichia Coli*, *Klebsiella* y *Estafilococo* son los aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos de nuestros pacientes.

Figura 18. Microorganismos aislados en los hemocultivos positivos de los pacientes de la serie.



7.1.2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados se muestran en la **tabla 8**.

La manifestación clínica más frecuente al diagnóstico del cuadro ha sido la rectorragia (97,6%) seguido de la presencia de residuo gástrico (66,1%) y de la fiebre (40,7%).

En la exploración física al diagnóstico el hallazgo más frecuentemente encontrado en nuestra serie de casos ha sido la distensión abdominal presente en todos los pacientes de nuestra serie, seguida del letargo (52,5%).

En cuanto a los hallazgos clínicos presentes de manera prequirúrgica los más frecuentes son la rectorragia (97,9%), el residuo gástrico (76,6%) y la apnea (42,5%). En la exploración física, destaca el dolor prequirúrgico (85%) tras la distensión abdominal (100%).

Entre otros datos encontramos que la frecuencia cardiaca de los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico presenta una media de 157 latidos por minuto frente a los 147 que presentan los pacientes de media al diagnóstico del cuadro.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados

Manifestaciones clínicas	n (%)	95%IC	Media±DT	Mediana
Datos clínicos				
Fiebre al diagnóstico	50/123 (40,7%)	31,5;49,7		
Residuo gástrico al diagnóstico	80/121 (66,1%)	57,3;74,9		
Vómitos al diagnóstico	19/121 (15,7%)	8,8;22,6		
Rectorragia al diagnóstico	120/123 (97,6%)	93,0;99,5		
Apnea al diagnóstico	41/123 (33,3%)	24,6;42,1		
Frecuencia cardiaca al diagnóstico	99/124		147±17	147
Fiebre prequirúrgica	13/47 (27,6%)	13,8;41,5		
Residuo gástrico prequirúrgico	36/47 (76,6%)	63,4;89,8		
Vómitos prequirúrgicos	1/47 (2,1%)	0,1;11,3		
Rectorragia prequirúrgica	46/47 (97,9%)	88,7;99,9		
Apnea prequirúrgica	20/47 (42,5%)	28,8;60,1		
Frecuencia cardiaca prequirúrgica	25/47		157,7±14,9	157
Exploración física				
Letargo al diagnóstico	63/120 (52,5%)	43,1;61,8		
Irritabilidad al diagnóstico	15/57 (26,31%)	14,0;38,6		
Distensión abdominal diagnóstico	123/123 (100%)	97,0;100		
Eritema al diagnóstico	3/122 (2,5%)	0,5;7,0		
Empastamiento abdominal al diagnóstico	9/124 (7,3%)	2,3;12,3		
Masa abdominal al diagnóstico	2/122 (1,6%)	0,2;5,8		
Dolor al diagnóstico	45/122 (36,3%)	27,9;45,8		
Letargo prequirúrgico	31/44 (70,5%)	55,8;85,1		
Irritabilidad prequirúrgico	2/25 (8%)	0,9;26,1		
Distensión abdominal prequirúrgica	47/47 (100%)	92,4;100		
Eritema prequirúrgico	16/47 (34%)	19,4;48,6		
Empastamiento abdominal prequirúrgico	26/47 (55,3%)	40;70,5		
Masa abdominal prequirúrgica	2/47 (4,2%)	0,5;14,5		
Dolor prequirúrgico	40/47 (85,1%)	73,9;96,3		
Otros datos				
Frecuencia cardiaca al diagnóstico	99/124		147±17	147
Frecuencia cardiaca prequirúrgica	25/47		157,7±14,9	157

7.1.3. Hallazgos analíticos.

Los Hallazgos analíticos se muestran en la **tabla 9**.

Presentan valores de glucemia mayores de 126 al diagnóstico el 24,1 % de los pacientes, dicho valor prequirúrgicamente es del 16,1%.

La trombopenia al diagnóstico está presente en el 4,3% de los pacientes y prequirúrgicamente es del 22,9%.

Presentan leucopenia menor de 3500 leucocitos un 9,4% de los pacientes al diagnóstico y un 19,4% de los pacientes prequirúrgicos.

En cuanto al pH, la acidosis está presente en un 24% de los pacientes en el momento de diagnóstico y está presente en un 45,2% de los pacientes previo a la intervención quirúrgica.

Nuestros pacientes presentan coagulopatía en el 94,9% de los casos de manera prequirúrgica (frente al 41% que presentan coagulopatía al diagnóstico).

Tabla 9. Hallazgos analíticos de la muestra estudiada

	n (%)	95%IC	Media±DT	Mediana
Parámetros analíticos				
Glucemia al diagnóstico (mg/dL)	108/124		102,4±55,4	85
Creatinina al diagnóstico (mg/dL)	106/124		0,63±0,35	0,6
Sodio al diagnóstico (mEq/L)	113/124		136,9±4,8	138
Hematocrito al diagnóstico (%)	119/124		42,21±9,5	41,4
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	116/124		14,4±3,2	14,3
Potasio al diagnóstico (mEq/L)	110/124		4,9±0,82	4,9
Proteínas al diagnóstico (g/dL)	98/124		4,6±0,8	4,7
Plaquetas (x 10⁹/L)	116/124		292276,7±170742,7	266500
Glucemia prequirúrgica (mg/dL)	31/47		96,9±52	85
Glucemia ≥ 126 mg/dL diagnóstico	26/108 (24,1%)	15,5;32,6		
Glucemia ≥ 126 mg/dL prequirúrgica	5/31 (16,1%)	5,4;33,7		
Creatinina prequirúrgica (mg/dL)	31/47		0,71±0,28	0,68
Sodio prequirúrgico (mEq/L)	37/47		137±5,89	137
Hematocrito prequirúrgico (%)	38/47		38±7,2	35,6
Hemoglobina prequirúrgica (g/dL)	38/47		12,9±2,5	12,2
Potasio prequirúrgico (mEq/L)	37/47		4,7±±0,77	4,7
Proteínas prequirúrgicas (g/dL)	29/47		3,7±0,8	3,6
Plaquetas prequirúrgicas (x10⁹/L)	35/47		165074,3±119276,5	181000
Plaquetas < 60000 diagnóstico	5/116 (4,3%)	1,4;9,7		
Plaquetas < 60000 prequirúrgico	8/35 (22,9%)	7,5;38,2		
Parámetros sugestivos de infección				
Leucocitos (x10⁹/L)	117/124		9910,4±6276,7	8990
Neutrofilos (%)	119/124		51,7±32,1	48
Linfocitos (%)	107/124		33,2±16,1	31,6
pH	99/124		7,3±0,08	7,3
Leucocitos prequirúrgicos (x10⁹/L)	36/47		7590±8085,7	4915
Leucocitos <3500 diagnóstico	11/117 (9,4%)	3,7;15,1		
Leucocitos <3500 prequirúrgico	7/36 (19,4%)	5,1;33,8		
Neutrofilos prequirúrgicos (%)	36/47		61,5±60,7	54,2
Linfocitos prequirúrgicos (%)	31/47		29,5±18	29,3
pH prequirúrgico	31/47		7,3±0,12	7,3
pH ≤ 7,3 diagnóstico	24/100 (24%)	15,1;32,8		
pH < 7,3 prequirúrgico	14/31 (45,2%)	26,0;64,3		
Reactantes de fase aguda				
PCR	77/124		2,4±4	0,44
Procalcitonina	10/124		4,1±4	3,2
PCR prequirúrgica	30/47		7±5,5	5,8
Procalcitonina prequirúrgica	9/47		27,8±32,1	23
Coagulopatía al diagnóstico	42/102 (41,2%)	31,1;51,2		
Coagulopatía prequirúrgica	37/39 (94,9%)	82,7;99,3		

7.1.4. Hallazgos radiológicos.

Los hallazgos radiológicos se muestran en la **tabla 10**.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son la dilatación de asas al diagnóstico (99,2%) y prequirúrgica (93,6%) y la neumatosis prequirúrgica presente en el 64% de los pacientes intervenidos.

El gas portal al diagnóstico está presente en dos casos al diagnóstico (1,6%) y asciende hasta un 15,2% en los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico.

Tabla 10. Hallazgos radiológicos de la muestra estudiada.

Hallazgos radiológicos	n (%)	95%IC
Dilatación asas al diagnóstico	123/124 (99,2%)	95,6; 99,9
Ausencia gas al diagnóstico	9/124 (7,3%)	2,3; 12,2
Ileo al diagnóstico	17/124 (13,7%)	7,3; 20,2
Líquido libre (ascitis) al diagnóstico	3/124 (2,4%)	0,5; 6,9
Neumatosis al diagnóstico	54/124 (43,5%)	34,4; 52,7
Asa fija al diagnóstico	4/124 (3,2%)	0,9; 8,1
Gas portal al diagnóstico	2/124 (1,6%)	0,2; 5,7
Neumoperitoneo al diagnóstico	4/124 (3,2%)	0,9; 8,1
Dilatación de asas prequirúrgica	44/46 (95,7%)	88,2; 99,9
Ausencia de gas prequirúrgica	6/46 (13%)	2,2; 23,9
Ileo prequirúrgico	11/46 (23,9%)	10,5; 37,3
Líquido libre (ascitis) prequirúrgico	3/46 (6,5%)	1,4; 17,9
Neumatosis prequirúrgica	30/46 (65,2%)	50,4; 80,1
Asa fija prequirúrgica	10/46 (21,7%)	8,7; 34,7
Gas portal prequirúrgico	7/46 (15,2%)	3,8; 26,7
Neumoperitoneo prequirúrgico	10/46 (21,7%)	8,7; 34,7

7.2. Curso clínico de la enfermedad y pronóstico

7.2.1. Manejo terapéutico

La decisión terapéutica en el seguimiento se muestra en la **tabla 11**.

Tabla 11. Manejo terapéutico de los pacientes de la serie.

Manejo terapéutico	n (%)	95%IC
Tratamiento médico	77/124 (62,1%)	53,1; 71,0
Tratamiento quirúrgico	47/124 (37,9%)	28,9; 46,8
Lavado peritoneal y drenaje	15/124 (12,1%)	5,9; 18,2
Resección y anastomosis	1/124 (0,8%)	0,0; 4,4
Resección y derivación	31/124	17; 33,0
Resección < 15 cm	17/124 (13,7%)	7,2; 20,2
Resección > 15 cm	14/124 (11,3%)	5,3; 17,3

Han requerido tratamiento quirúrgico el 38% de los pacientes de nuestra serie.

Figura 19. Tipo de tratamiento recibido por los pacientes de la serie.

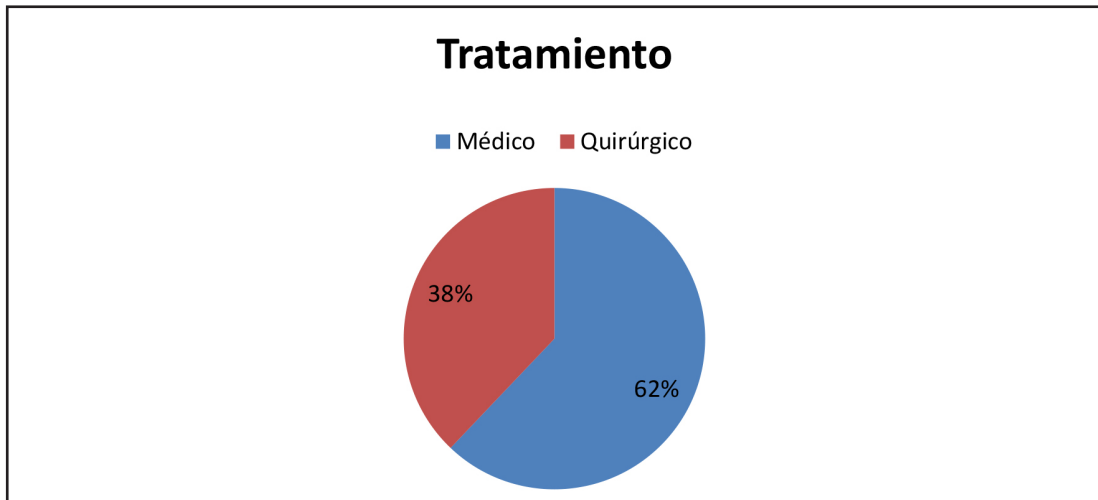
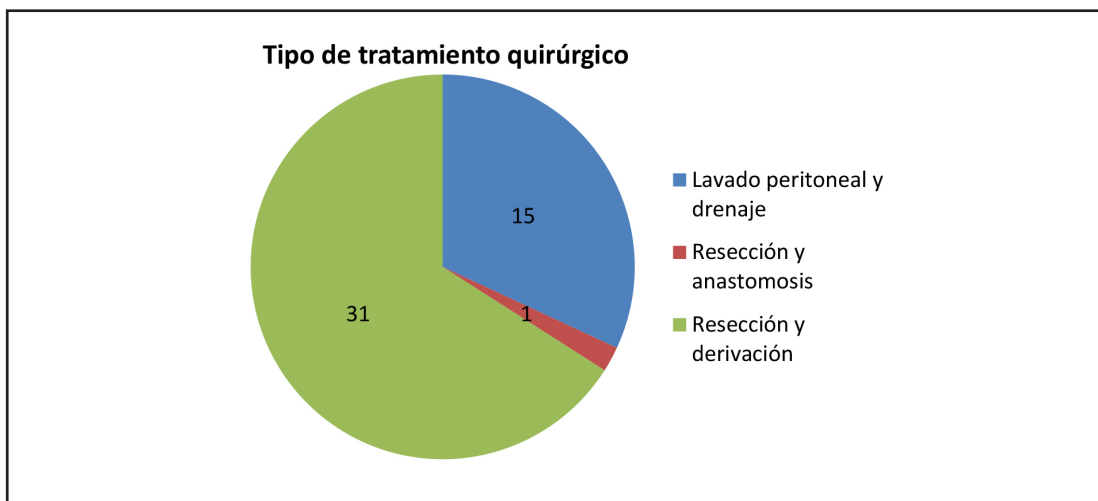


Figura 20. Tipo de tratamiento quirúrgico recibido por los pacientes de la serie.



7.2.2. Hallazgos intraoperatorios

Los hallazgos intraoperatorios se muestran en la **tabla 12**.

Tabla 12. Hallazgos intraoperatorios

Del total de pacientes intervenidos se objetiva necrosis de la pared intestinal en el 60% de los casos. Perforación intestinal única en el 32% y perforación intestinal multifocal en el 25%.

Hallazgos intraoperatorios	n (%)	95%IC
Intestino normal	1/47 (2,1%)	0,05;11,3
Intestino isquémico recuperable	14/47 (29,7%)	15,6;44
Necrosis	28/47 (59,5%)	44,5;74,7
Necrosis con perforación	23/47 (48,9%)	33,6;64,3
Necrosis sin perforación	5/47(10,6%)	3,5;23,1
Perforaciones sin necrosis con datos de isquemia	4/47 (8,5%)	2,4;20,1
Perforación intestinal única	15/47 (32%)	17,5;46,3
Perforación intestinal única con necrosis	14/47(29,8%)	15,6;43,9
Perforación intestinal única sin necrosis	1/ 47 (2,12%)	0,05;11,3
Perforación intestinal múltiple	12/47 (25%)	12;39,1.
Perforación intestinal multifocal con necrosis	9/47 (19,4%)	6,8;31,5
Perforación intestinal múltifocal sin necrosis	3/47 (6,4%)	1,3;17,5

Tabla 13. Hallazgos intraoperatorios y correlación anatomopatológica

Hallazgos	Técnica quirúrgica	Anatomía patológica
1. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
2. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección mayor de 15 cm y derivación	Enteritis necrotizante con area de perforación en la pared.
3. Necrosis intestinal y perforación intestinal multifocal	Resección mayor de 15 cm y derivación	Enterocolitis necrotizante con zona de perforación en colon ascendente.
4. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Enterocolitis necrotizante
5. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis transmural con intenso infiltrado inflamatorio agudo, depósitos de fibrina y hemorragia compatibles con enterocolitis necrotizante
6. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Enterocolitis necrotizante con afectación inflamatoria transmural
7. Perforación intestinal única con isquemia sin necrosis	Resección menor de 15 cm y derivación	Intensa afectación inflamatoria aguda transmural con destrucción masiva de la zona interna de la pared intestinal.
8. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección mayor de 15 cm y derivación	-
9. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
10. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Segmento de ileon con zona de perforación e inflamación aguda y crónica. Fibrosis submucosa.
11. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Enteritis compatible con enterocolitis necrotizante.

12. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
13. Necrosis intestinal y perforación intestinal única	Resección mayor de 15 cm y derivación	Hallazgos histopatológicos compatibles con ECN. Colon necrosado con totalidad de la pared afecta.
14. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
15. Perforación intestinal multifocal sin necrosis con datos isquémicos	Resección menor de 15 cm y derivación	Enteropatía isquémica severa con extensas y profundas úlceras, perforación y peritonitis aguda. Necrosis isquémica.
16. Necrosis intestinal y perforación intestinal multifocal	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis multifocal de pared intestinal con áreas transmurales.
17. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
18. Necrosis intestinal con perforación intestinal multifocal	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis transmural. Enterocolitis necrotizante.
19. Necrosis intestinal y perforación intestinal multifocal	Resección menor de 15 cm y derivación	Enterocolitis necrotizante
20. Necrosis intestinal con perforación intestinal multifocal	Resección mayor de 15 cm y derivación	-
21. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
22. Necrosis intestinal y perforación intestinal multifocal	Resección mayor de 15 cm y derivación	Cambios de enterocolitis necrotizante con marcado componente inflamatorio y afectación de toda la pared, serosa y meso que acompañan.
23. Perforación intestinal multifocal sin necrosis con datos de isquemia	Resección mayor de 15 cm y derivación	Enterocolitis necrotizante. Necrosis mucosa, submucosa y muscular con intensa congestión y hemorragia.
24. Necrosis intestinal con perforación intestinal multifocal	Resección menor de 15 cm y derivación	Perforación ileal. Enterocolitis necrotizante.
25. Necrosis intestinal sin perforación	Resección menor de 15 cm y derivación	ECN perforada con pérdida total de la mucosa con intensa reacción inflamatoria aguda y crónica, trombos de fibrina y eritrofagocitosis.
26. Perforación intestinal multifocal sin necrosis con datos de isquemia	Resección mayor de 15 cm y derivación	Zonas de necrosis transmural con infartos isquémicos
27. Necrosis intestinal sin perforación intestinal	Resección menor de 15 cm y derivación	Zonas de ulceración, fibrina y leucocitos polimorfonucleares que afecta a la totalidad de la pared intestinal
28. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
29. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
30. Necrosis intestinal sin perforación intestinal	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis con inflamación aguda de la mucosa
31. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
32. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
33. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
34. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
35. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
36. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-

37. Necrosis intestinal con perforación única	Resección mayor de 15 cm y derivación	Necrosis de la mucosa, con trombos de fibrina en los vasos de la mucosa, con espacios quísticos en la submucosa ocupados por gas que afectan también a mucosa y subserosa
38. Necrosis intestinal con perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis total de la pared con áreas hemorrágicas, abscesos con leucocitos polimorfonucleares neutrofilos
39. Necrosis intestinal con perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Enterocolitis con zonas de ulceración de la mucosa, necrosis, y fibrosis submucosa
40. Intestino isquémico recuperable	Lavado peritoneal y drenaje	-
41. Necrosis intestinal con perforación multifocal	Resección mayor de 15 cm y derivación	Extensas áreas de necrosis, con ulceración y hemorragia
42. Necrosis intestinal con perforación intestinal multifocal	Resección mayor de 15 cm y derivación	Mucosa ulcerada con necrosis
43. Necrosis intestinal con perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y derivación	Necrosis hemorrágica transmural
44. Necrosis intestinal con perforación intestinal única	Resección menor de 15 cm y anastomosis	Cambios necro hemorrágicos compatibles con origen isquémico con perforación de la pared intestinal
45. Necrosis intestinal sin perforación	Resección mayor de 15 cm y derivación	Necrosis intestinal transmural de intestino grueso que sugiere etiología isquémica. Necrosis y ulceración parcheada de la mucosa
46. Necrosis intestinal sin perforación intestinal	Resección mayor de 15 cm y derivación	Necrosis segmentaria transmural de tipo isquémico compatible con ECN
47. Necrosis intestinal con perforación intestinal única	Resección mayor de 15 cm y derivación	Cambios histológicos atribuibles a perforación y zonas circundantes

7.2.3. Eventos en el seguimiento.

Los diferentes eventos en el seguimiento se muestran en la **tabla 14**.

Tabla 14. Eventos en el seguimiento de los pacientes de la muestra.

Eventos en el seguimiento	n (%)	95%IC
Necrosis	29/124 (23,4%)	15,5;31,2
Acto quirúrgico		
Perforación intestinal única	15/124 (12,1%)	5,9;18,2
Perforación intestinal multifocal	12/124 (9,6%)	4,0;15,3
Perforación intestinal en el seguimiento	11/124 (8,9%)	3,5;14,3
Estenosis	8/124 (6,5%)	1,7;11,2
Muerte	14/124 (11,3%)	5,3;17,3

– Perforación.

Del total del pacientes de la serie han presentado perforación intestinal única el 12,1% y perforación intestinal multifocal el 9,6%.

– Estenosis

Se objetiva estenosis en el seguimiento de nuestros pacientes en el 6,5% del total de casos.

– Mortalidad

La mortalidad de esta cohorte es del 11,3%.

7.2.4. Diferencias clínico epidemiológicas según periodos.

-Diferencias sociodemográficas, gestacionales, prenatales y perinatales según periodos.

En la **tabla 15** se presentan las variaciones detectadas durante el seguimiento.

Tabla 15. Diferencias según periodos de los pacientes estudiados según antecedentes perinatales y comorbilidad.

	Periodo		p	
	2003-2009 (n=86) media±DT	2010-2015 (n=38) n (%)		
Sexo			0,065	
Masculino		58 (67,4%)	19 (50%)	
Femenino		28 (32,6%)	19 (50%)	
Edad de la madre (años)	31,13±6,15		34±5,9	0,020
Tipo de fecundación			0,128	
Espontánea		75 (87,2%)	29 (76,3%)	
Artificial		11 (12,8%)	9 (23,7%)	
Tipo de gestación			0,895	
Única		71 (82,6%)	31 (81,6%)	
Múltiple		15 (17,4%)	7 (18,4%)	
Tipo de parto			0,803	
Vaginal		50 (58,1%)	23 (60,5%)	
Cesárea		36 (41,9%)	15 (39,5%)	
Edad gestacional(semanas)	32,80±4,14		33,58±4,43	0,350
Categorías según la edad gestacional		n(%)	n(%)	0,890
< 30 semanas		19 (22,1%)	7 (19,4%)	
30-34 semanas		37 (43%)	14 (38,8%)	
35-37 semanas		18 (20,1%)	6 (16%)	
38 semanas o más		12 (13,9%)	9 (25%)	
Peso al nacimiento (gramos)	1793,47±781,6		2053,63±847,1	0,099
Categorías de peso al nacimiento		n(%)	n(%)	0,412
< 1000 gramos		15 (17,6%)	7 (18,4%)	
1000-1499 gramos		16 (18,8)	3 (7,9%)	
1500- 2499 gramos		42 (49,4%)	20 (52,6%)	
2500 gramos o más		12 (14,1%)	8 (21,1%)	
Oligoamnios		17 (19,8%)	3 (7,9%)	0,971
Síndrome asociado		2 (2,3%)	1 (2,6%)	0,919
Corticoides antenatales		36 (41,9%)	14 (36,8%)	0,599
Crecimiento intrauterino retardado		18 (20,9%)	5 (13,2%)	0,305
Bradycardia		16 (18,6%)	11(28,9%)	0,198
Distress respiratorio		39 (45,3%)	20 (52,6%)	0,454
Apgar 1´	7,06±1,9		7,4±1,9	0,197
Apgar 5´	8,2±1,4		8,5±1,9	0,071
Estrategias de tratamiento				
Cateterización umbilical		50 (58,1%)	15 (39,5%)	0,550
Transfusión hemoderivados		15 (17,4%)	6 (15,8%)	0,821
Antibióterapia previa		65 (75,6%)	25 (65,8%)	0,261
Tratamiento perinatal con surfactant		24 (27,9%)	7 (18,4%)	0,263
Ventilación mecánica		32 (37,2%)	9 (23,7%)	0,141
Horas de ventilación mecánica	119,67±197,8		127±126,23	

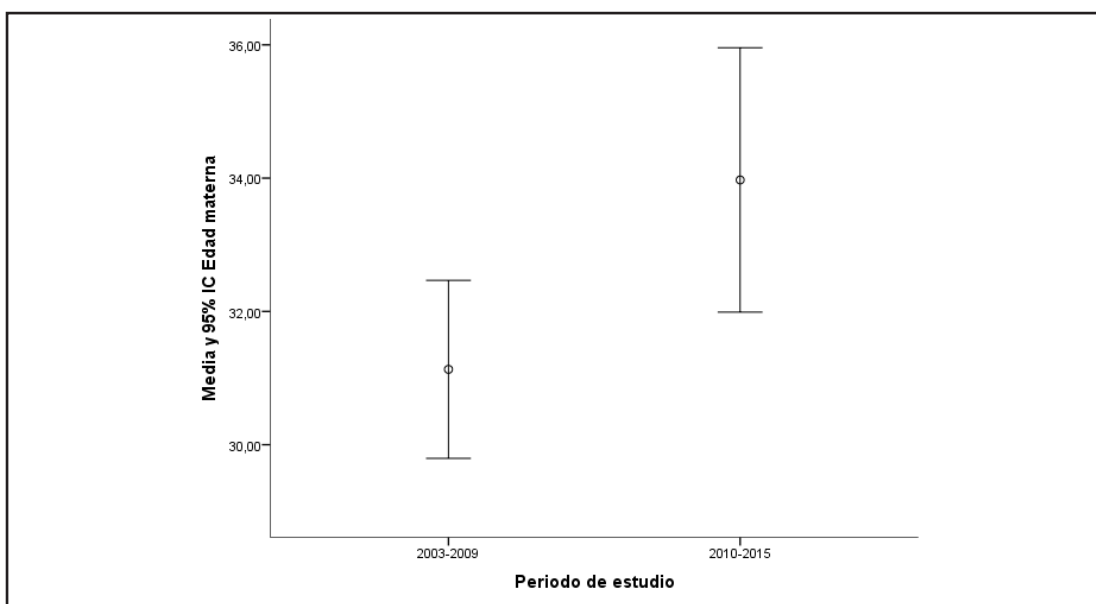
La edad gestacional media en nuestra serie de casos fue de $33 \pm 4,2$ semanas y se mantiene estable en ambos periodos (32,8 semanas frente a 33,5 semanas).

En el segundo periodo de nuestro estudio, la tasa de recién nacidos > 38 semanas afectados por ECN ha aumentado, pasando del 14 % en el primer periodo al 25 % en el segundo, y se mantiene estable en los otros subgrupos.

El peso se mantiene estable en ambos periodos.

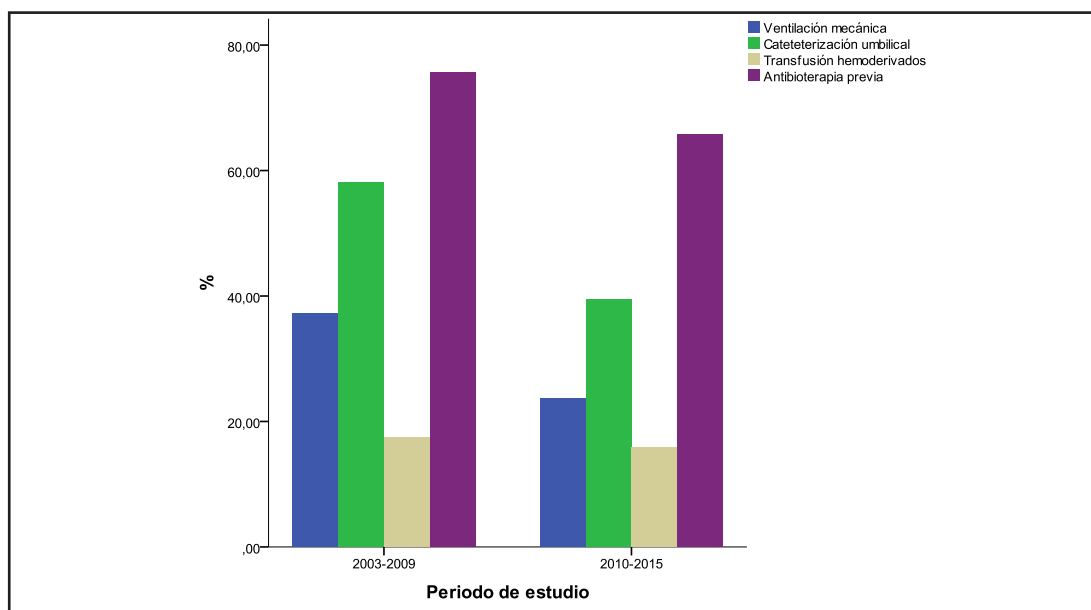
Durante los dos periodos del estudio (2003-2009 y 2010-2015), se ha observado un aumento progresivo y significativo de la edad materna ($30,69 \pm 6,3$ años frente a $34,09 \pm 5,5$ años).

Figura 21. Edad materna según periodos diferentes.



Las estrategias terapéuticas perinatales variaron en ambos periodos, con una disminución del uso de antibióticos profilácticos (75,6 % frente al 65,8 %), cateterismo umbilical (58,1 % frente al 39,5 %), transfusiones (17,4 % frente al 15,8 %) y ventilación invasiva (37,2 % frente al 23,7 %).

Figura 22. Estrategias terapéuticas perinatales según periodos.



Hallazgos analíticos

En la **tabla 16** se presentan las diferencias analíticas entre periodos de estudio.

Tabla 16. Diferencias analíticas entre periodos.

	Periodo		p
	2003-2009 (n=86) media±DT	2010-2015 (n=38) media±DT	
Hematocrito al diagnóstico (%)	40,97±8,40	45,13±11,0	0,025
Hematocrito prequirúrgico (%)	36,19±6,3	39,64±7,6	0,141
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	13,97±2,84	15,40±3,82	0,030
Hemoglobina prequirúrgica (g/dL)	12,47±2,21	13,42±2,70	0,242
pH al diagnóstico	7,34±0,09	7,34±0,08	0,930
pH prequirúrgico	7,28±0,10	7,34±0,14	0,047
Plaquetas al diagnóstico (x 10 ⁹ /L)	234111,11±1567892,79	318451,25±171208,22	0,004
Plaquetas prequirúrgicas (x10 ⁹ /L)	147211,76±91808,69	181944,44±141068,39	0,856
Glucemia al diagnóstico (mg/dL)	100,38±56,18	106,97±54,10	0,572
Glucemia (mg/dL)	98,21±66,60	95,94±38,34	0,906
	n (%)	n (%)	p
Ph prequirurgico			0,022
pH ≤7,3	9 (69,2%)	5 (27,8%)	
pH > 7,3	4 (30,8%)	13 (72,2%)	
Plaquetas al diagnóstico (x 10 ⁹ /L)			0,586
60000 o menos	4 (5,0%)	1 (2,8%)	
más de 60000	76 (95%)	35 (97,2%)	
Plaquetas prequirúrgicas (x10 ⁹ /L)			0,927
60000 o menos	4 (23,5%)	4 (22,2%)	
más de 60000	13 (76,5%)	14 (77,8%)	

Figura 23. Diferencias analíticas entre periodos según valores de Hemoglobina al diagnóstico.

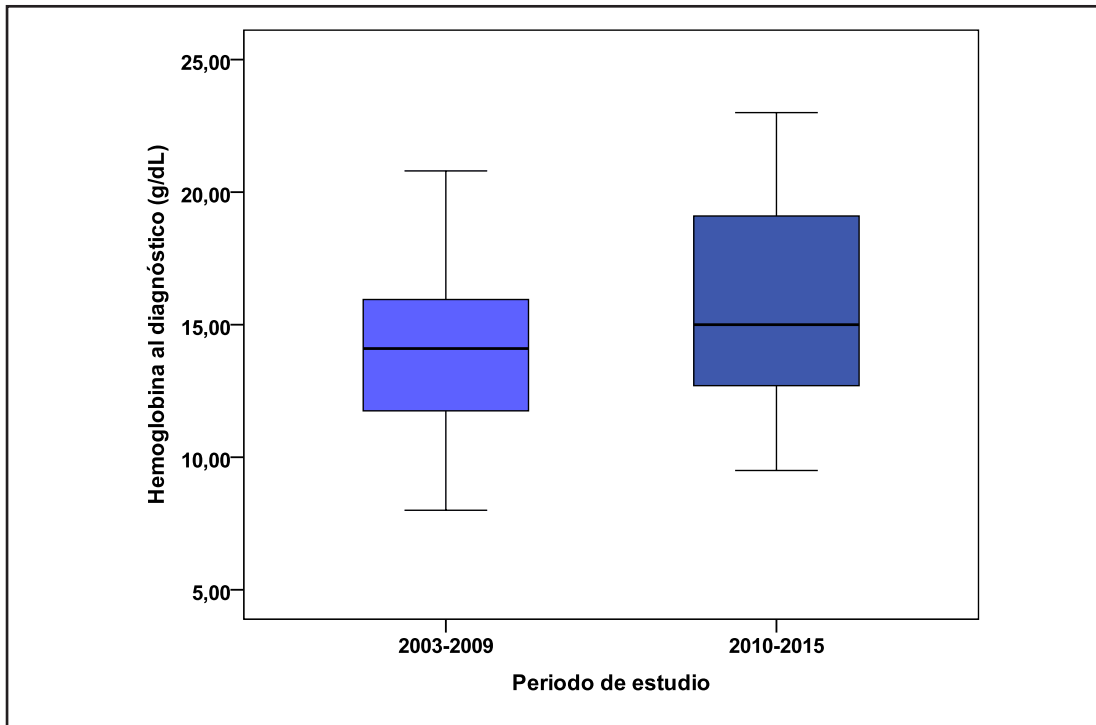
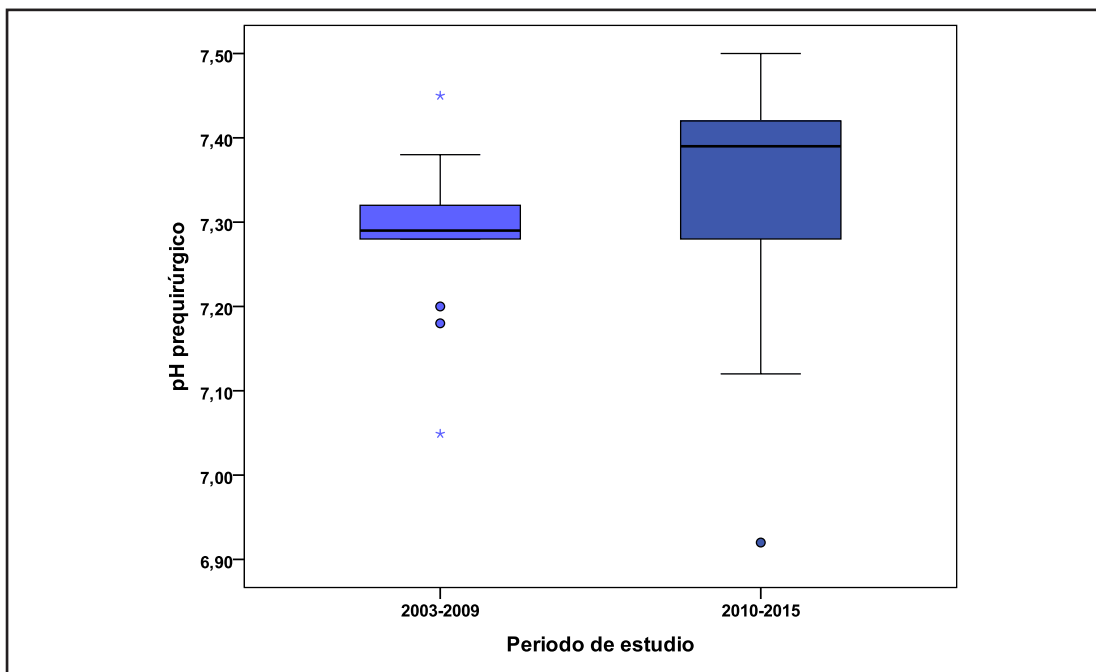


Figura 24. Diferencias analíticas entre periodos según valores de pH prequirúrgico.



Se ha observado un descenso de interés de la acidosis prequirúrgica, que ha pasado del 69 % en el primer periodo al 27,8 % en el segundo.

En el momento del diagnóstico, los pacientes en el segundo periodo, presentaban menos trombopenia y unas cifras mejores de hematocrito. El hematocrito se incrementa de $40,97 \pm 8,40\%$ a $45,13 \pm 11,0\%$. Las cifras de plaquetas inferiores a $60\,000 \times 10^9/l$ disminuyen del $5,0\%$ al $2,8\%$.

Manifestaciones clínicas

Entre los periodos ha habido diferencias estadísticas significativas en las manifestaciones clínicas de esta patología: el eritema de la pared abdominal, la presencia de residuo gástrico y el vómito bilioso en el momento del diagnóstico son más frecuentes en el segundo periodo (Tabla 17).

Tabla 17. Diferencias en las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados según el periodo de estudio.

	Periodo		p
	2003-2009 (n=86) n (%)	2010-2015 (n=38) n(%)	
Fiebre al diagnóstico	38 (44,7%)	12 (31,6%)	0,17
Fiebre prequirúrgica	9 (36%)	4 (18,2%)	0,17
Apnea al diagnóstico	26 (30,6%)	15 (39,5%)	0,33
Apnea prequirúrgica	12 (46,2%)	9 (40,9%)	0,71
Dolor al diagnóstico	27 (22,1%)	18 (47,4%)	0,107
Dolor prequirúrgico	23 (88,5%)	17 (77,3%)	0,30
Distensión abdominal al diagnóstico	86 (100%)	38 (100%)	-
Distensión abdominal prequirúrgica	26 (100%)	22 (100%)	-
Eritema al diagnóstico	0 (0%)	3 (7,9%)	0,009
Eritema prequirúrgico	8 (30,8%)	8 (36,4%)	0,682
Empastamiento al diagnóstico	9 (10,6)	1 (2,6%)	0,136
Empastamiento prequirúrgico	17 (68,0%)	9 (40,9%)	0,062
Letargo al diagnóstico	44 (52,4%)	20 (54,1%)	0,86
Letargo prequirúrgico	19 (76,0%)	13 (65,0%)	0,42
Irritabilidad al diagnóstico	5 (16,7%)	10 (34,5%)	0,12
Irritabilidad prequirúrgica	0 (0%)	2 (12,5%)	0,24
Masa abdominal al diagnóstico	2 (2,4%)	0 (0%)	0,34
Masa abdominal prequirúrgica	1 (3,8%)	1 (4,5%)	0,90
Sangre en heces al diagnóstico	84 (98,8%)	36 (94,7%)	0,17
Sangre en heces prequirúrgica	25 (100%)	21 (95,5%)	0,28
Residuo gástrico al diagnóstico	47 (56,0%)	33 (86,8%)	0,001
Residuo gástrico prequirúrgico	17 (65,4%)	19 (86,4%)	0,094
Vómito bilioso al diagnóstico	9 (10,7%)	10 (26,3%)	0,028
Vómitos bilioso prequirúrgico	1 (3,8%)	0 (0%)	0,35

Aunque no se observaron diferencias estadísticas, hemos identificado una disminución de la fiebre en el segundo periodo, en el momento del diagnóstico y en el preoperatorio, así como una reducción del dolor a la palpación antes de la intervención quirúrgica.

Hallazgos radiológicos

En los signos radiológicos hemos observado un aumento significativo de la ausencia de gas intraabdominal en el momento del diagnóstico en el segundo periodo, así como una reducción de la neumatosis prequirúrgica.

No se observaron diferencias estadísticas prequirúrgicas, pero registramos una disminución considerable del asa fija y del íleo (**Tabla 18**).

Tabla 18. Diferencias radiológicas según periodos.

	Periodo		p
	2003-2009 (n=86) n (%)	2010-2015 (n=38) n (%)	
Distensión de asas al diagnóstico	86 (100%)	37 (97,4%)	0,13
Distensión de asas prequirúrgica	24 (96%)	20 (100%)	0,37
Asa fija al diagnóstico	2 (2,3%)	2 (5,3%)	0,39
Asa fija prequirúrgica	7 (26,9%)	3 (15%)	0,33
Ausencia de gas intraabdominal al diagnóstico	3 (3,5%)	6 (15,8%)	0,015
Ausencia de gas intraabdominal prequirúrgico	5 (19,2%)	1 (5,0%)	0,15
Ileo al diagnóstico	13 (15,1%)	4 (10,5%)	0,49
Ileo prequirúrgico	8 (30,8%)	3 (15%)	0,21
Líquido libre/ ascitis diagnóstico	3 (3,5%)	0 (0,0%)	0,24
Líquido libre /ascitis prequirúrgico	2 (7,7%)	1 (5,0%)	0,71
Neumatosis al diagnóstico	42 (48,8%)	12 (31,6%)	0,07
Neumatosis prequirúrgica	21 (80,8%)	9 (45%)	0,012
Gas portal al diagnóstico	2 (2,3%)	0 (0%)	0,35
Gas portal prequirúrgico	5 (5,8%)	2 (5,26%)	0,36
Neumoperitoneo al diagnóstico	2 (2,3%)	2 (5,2%)	0,39
Neumoperitoneo prequirúrgico	6 (6,9%)	4 (10,5%)	0,68

Hallazgos terapéuticos

El tratamiento quirúrgico se ha incrementado del 30 % en el primer periodo al 58 % en el segundo.

En los hallazgos intraoperatorios, detectamos un aumento de las laparotomías blancas con intestino normal (del 0 % al 5 %). La necrosis intestinal se redujo del 64 % al 54 %.

Cabe destacar la disminución de las laparotomías con resecciones menores de 15 cm, de un 48% en el primer periodo a un 22,7% en el segundo.

Así mismo en este segundo periodo ha aumentado el porcentaje de laparotomías con lavado peritoneal y drenaje a un 40% (en el primer periodo esta tasa se situó en un 24%).

Eventos en el seguimiento

Durante el seguimiento, la tasa de mortalidad en el primer periodo fue del 14 % y, en el segundo, del 5,3 %. Los porcentajes de estenosis y perforación fueron similares en ambos periodos (Tabla 5).

Tabla 19. Diferencias en el tratamiento requerido y eventos en el seguimiento según periodos.

	Periodo		p
	2003-2009 (n=86) n (%)	2010-2015 (n=38) n(%)	
Tratamiento			0,002
Tratamiento medico	61 (70,6%)	16 (42,1%)	
Tratamiento quirúrgico	25 (29,4%)	22 (57,9%)	
Drenaje	6 (24%)	9 (40,1%)	0,21
Reseccion y anastomosis	0 (0%)	1 (4,5%)	0,272
Reseccion < 15 cm y derivación	12 (48%)	5 (22,7%)	0,072
Reseccion > 15 cm y derivación	7 (28%)	7 (31,8%)	0,775
Hallazgos intraoperatorios			
Intestino normal	0 (0%)	1 (4,5%)	0,272
Intestino isquémico recuperable	6 (24%)	8 (36,3%)	0,355
Necrosis	16 (64%)	12 (54,5%)	0,11
Perforación intestinal única	9 (36%)	6 (27,3%)	0,402
Perforación intestinal multifocal	9 (36%)	3 (13,6%)	0,655
Eventos en el seguimiento			
Muerte	12 (14%)	2 (5,3%)	0,16
Estenosis	5 (5,8%)	3 (7,9%)	0,664
Perforacion	8 (9,3%)	3 (7,9%)	0,799

7.3. Análisis de los factores asociados a diferentes eventos:

Análisis de factores asociados a mortalidad

Esta cohorte de paciente ha generado 305 meses de seguimiento.

Durante este periodo la tasa de letalidad ha sido de 11.3 (95% IC: 5; - 17,3).

-variables demográficas, gestacionales, prenatales y periparto.

En el análisis bivariado de las variables demográficas, gestacionales, prenatales y periparto se objetivan diferencias significativas entre los fallecidos y no fallecidos en las variables **edad gestacional, peso al nacimiento, y Apgar al minuto.**

La edad gestacional es significativamente menor en los que han fallecido que en los que no han fallecido (28,2±3,9 vs 33,6±3,8 semanas).

El peso al nacimiento es también significativamente menor en los que han fallecido frente a los que no han fallecido (1076,4±651,6 vs 1976,3±760,1 gramos).

El Apgar al minuto es significativamente menor en los fallecidos respecto a los no fallecidos (5,1±2,1 vs 7,4±1,7).

En las siguientes variables aunque no hemos encontrado diferencias estadísticas significativa si hemos encontrado diferencias clínicamente relevantes como en el tipo de embarazo, en el que objetivamos que en los embarazos múltiples la mortalidad es mayor que en los únicos (18,2% vs 9,8%).

Lo mismo sucede con el tipo de gestación artificial en comparación con la espontánea. La mortalidad en los nacidos mediante gestación artificial es del 15% y en la gestación espontánea es del 10,6%.

También la edad al diagnóstico es discretamente mayor aunque no significativa en los fallecidos que en los no fallecidos ($12,7 \pm 11,1$ vs $9,8 \pm 8,9$ días). Lo mismo sucede con el crecimiento intrauterino retrasado que aun siendo mayor en los que fallecen (17,4%) no es estadísticamente diferente de los que no lo hacen (9,9%).

En cuanto a la administración de corticoides preparto la mortalidad por enterocolitis necrotizante en el seguimiento es claramente mayor en los que los han recibido frente a los que no los han recibido este tratamiento prenatalmente (18% vs 6,8%).

También cabe destacar que la presencia de un líquido amniótico teñido aumenta la probabilidad de muerte (15,4% vs 10,8%).

Tabla 20. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables demográficas, gestacionales, prenatales y periparto. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Muerte		p	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95%IC
	Si n (%)	No n (%)					
Demográficas							
Sexo			0,858				
Niño	9/77 (11,7%)	68/77 (88,3%)		1			
Niña	5/47 (10,6%)	42/47 (89,4%)		0,899	0.282;2.866		
	Media±DT	Media±DT		OR crudo	95%IC		
Edad materna (años)	31,2±6,4	32,1±6,2	0,617	0,977	0.895;1.068		
Gestacionales							
Tipo de embarazo			0,260				
Único	10/102 (9,8%)	92/102 (90,2%)		1			
Múltiple	4/22 (18,2%)	18/22 (81,8%)		2.044	0.577;7.242		
Tipo de gestación			0,567				
Espontánea	11/104 (10,6%)	93/104 (89,4%)		1			
Artificial	3/20 (15%)	17/20 (85%)		1.492	0,376;5.915		
Edad gestacional (semanas)	28,2±3,9	33,6±3,8	0,000	0.668	0,545;0,819	0,81	0,58;1,15
Edad al diagnóstico (días)	12,7±11,1	9,8±8,9	0,262	1,030	0,978;1,084		
Datos gestacionales							
Testde estreptococo			0,816				
Si	1/11 (9,1%)	10/11 (90,9%)		1.033	0.096;11.085		
No	3/34 (8,8%)	31/34 (91,2%)		1			
Desconocido	10/79 (12,7%)	69/79 (87,3%)		1.498	0.385;5.823		
Crecimiento intraúterino retardado			0,306				
Si	4/23 (17,4%)	19/23 (82,6%)		1.916	0.543;6.757		
No	10/101 (9,9%)	91/101 (90,1%)		1			
Bajo peso para la edad gestacional			0,719				
Si	2/22 (9,1%)	20/22 (90,9%)		0,750	0.16;3.6		
No	12/102 (11,8%)	90/102 (88,2%)		1			
Oligoamnios			0,842				
Si	2/20 (10%)	18/20 (90%)		0.842	0.175;4.135		
No	12/104 (12,5%)	92/104 (88,5%)		1			
Tratamiento preparto							
Corticoides previos			0,052				
Si	9/50 (18%)	41/50 (82%)		3.029	0.950;9.659		
No	5/74 (6,8%)	69/74 (93,2%)		1			
Antecedentes perinatales							
Líquido amniótico			0,622				
Claro	12 (10,8%)	99 (89,2)		1			
Teñido	2 (15,4%)	11 (84,6)		1.500	0.296-7.590		
Tipo de parto			0,662				
Vaginal	9/73 (12,3%)	64/73 (87,7%)		1			
Cesárea	5/51 (9,8%)	46/51 (90,2%)		0.773	0.243;2.458		
Parto instrumentado			0,911				
Sí	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)		1.132	0.129;9.946		
No	13/116 (11,2%)	103/116 (88,8%)		1			
Peso al nacimiento (gr)	1076,4±651,6	1976,3±760,1	0,00	0,997	0,996;0,999	0,99	0,99;1,00
Apgar al minuto 1	5,1±2,1	7,4±1,7	0,00	0,568	0,424;0,762	0,77	0,53;1,11
Apgar al minuto 5	7,5±1,2	8,4±1,6	0,038	0,746	0,554;1,005		

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Figura 25. Relación entre la edad gestacional al nacimiento y la probabilidad de muerte.

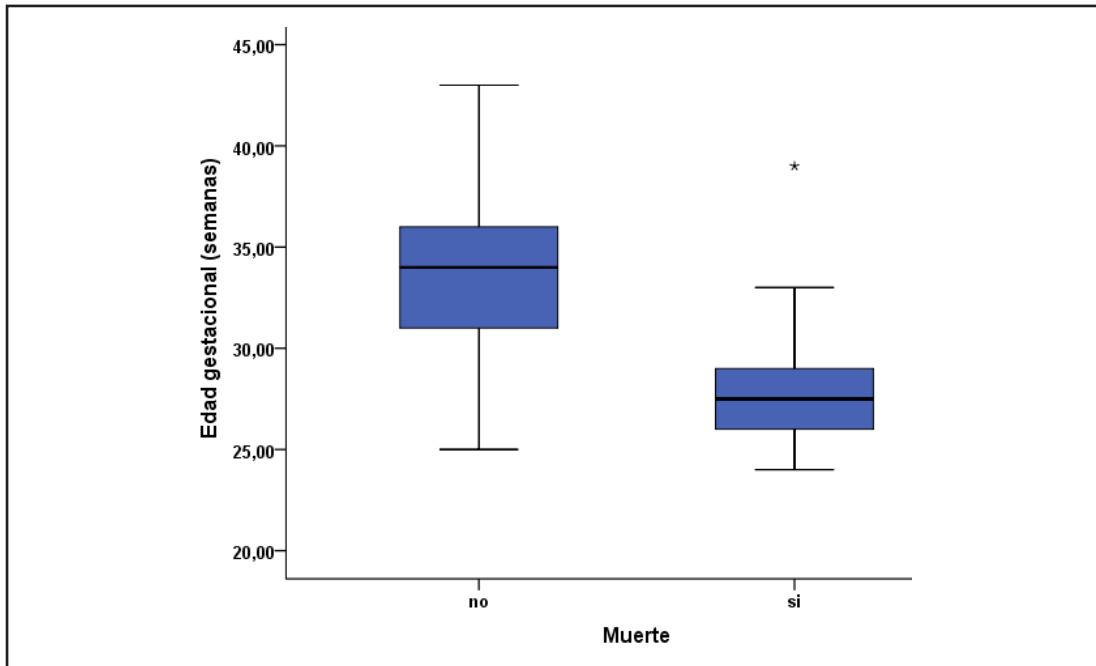


Figura 26. Relación entre el peso al nacimiento y la probabilidad de muerte.

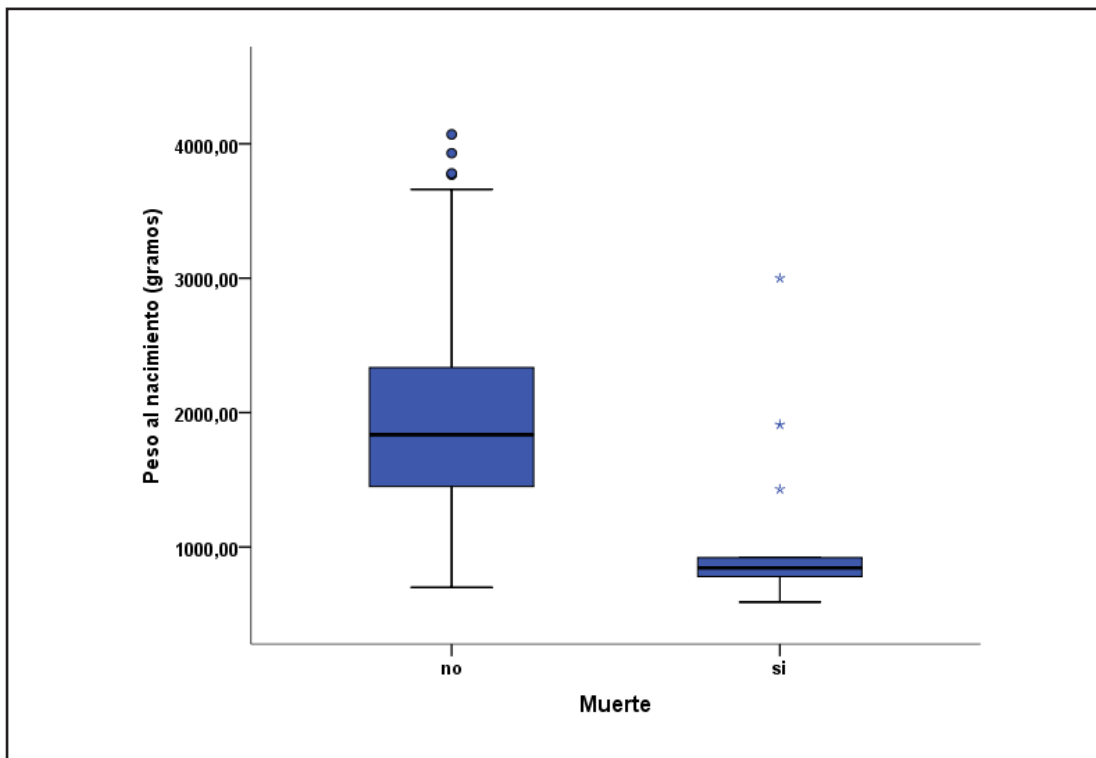
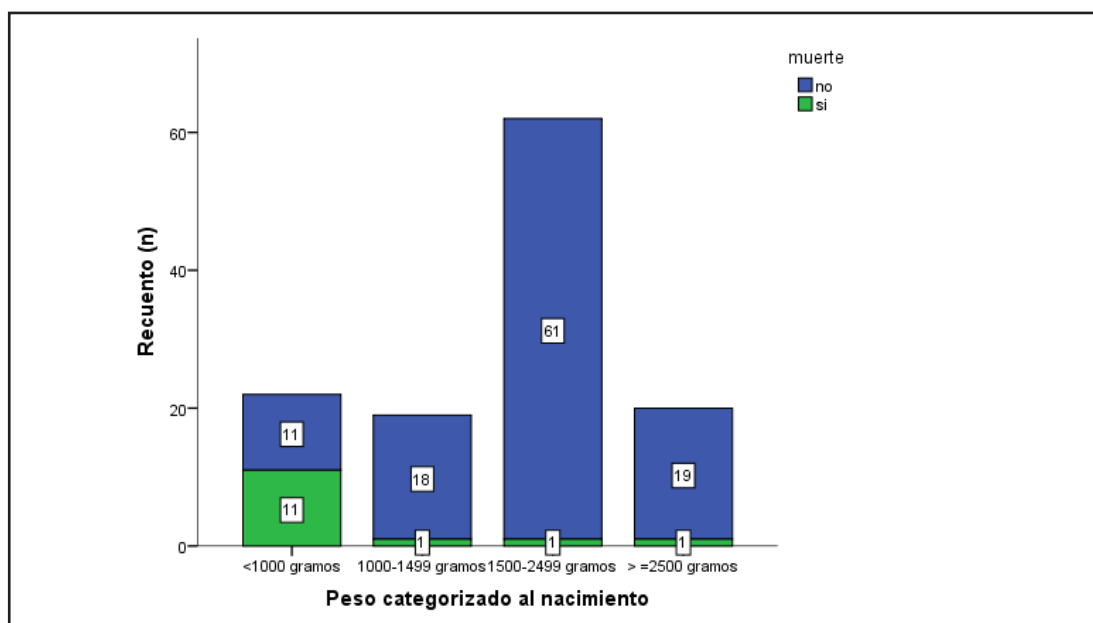


Figura 27. Mortalidad según peso categorizado.



ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGÚN VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, GESTACIONALES Y PERINATALES:

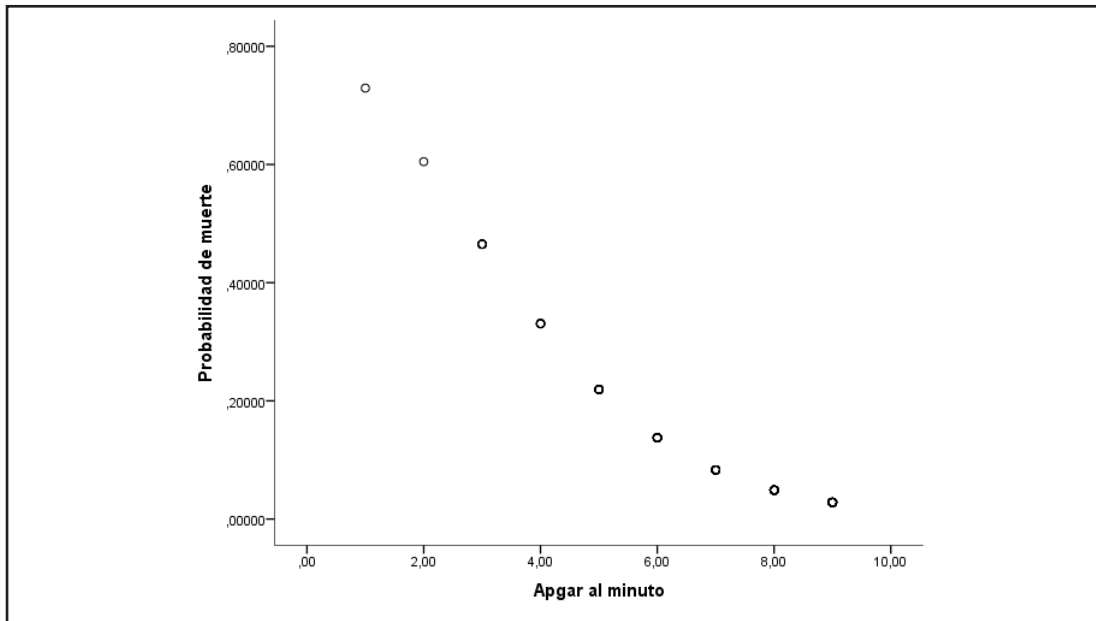
Tras realizar un análisis multivariado de regresión logística teniendo en cuenta las variables *edad gestacional, edad al diagnóstico, tipo de embarazo (único/múltiple), crecimiento intrauterino retardado, utilización de corticoides preparto, peso al nacimiento y el Apgar al minuto* objetivamos que la variable próxima a la significación estadística que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad durante el seguimiento es el Apgar al minuto (OR= 0,75; 95% IC 0,51-1,11) (p=0,152).

Tabla 21. Modelo de regresión logística ajustando edad gestacional, edad al diagnóstico, tipo de embarazo (único/múltiple), crecimiento intrauterino retardado, utilización de corticoides preparto, peso al nacimiento y el Apgar al minuto.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% OR	
					Inferior	Superior
Edad gestacional	-,260	,186	,163	,771	,536	1,111
Edad al diagnóstico	-,039	,036	,279	,962	,897	1,032
Tipo de embarazo (único vs múltiple)	,578	,805	,473	1,782	,368	8,629
Crecimiento intrauterino retardado	,380	,890	,670	1,462	,255	8,372
Corticoides previos	-,101	,762	,894	,904	,203	4,021
Peso al nacimiento	-,001	,001	,493	,999	,997	1,001
Apgar al primer minuto	-,285	,198	,149	,752	,510	1,108
Constante	9,209	4,524	,042	9986,895		

R²De Cox Y Snell =0,22

Figura 28. Probabilidad de muerte según puntuación en el test de Apgar.



– manifestaciones clínicas perinatales y el manejo terapéutico perinatal

Las variables asociadas a mortalidad en el análisis bivariado en el seguimiento teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas perinatales y el manejo terapéutico perinatal se muestran en la Tabla.

En dicho análisis se objetiva que están asociados a la mortalidad en el seguimiento la presencia de **distress respiratorio perinatal** (OR= 8,043), la **bradicardia periparto** (OR= 6,386), la **administración de surfactante** (OR=10,595), la necesidad de **ventilación mecánica** (OR=9,778), la realización de un proceso de **cateterización umbilical** (OR=14,5) y la **trasfusión de hemoderivados** (OR=6,857).

La presencia de un catéter umbilical en los pacientes con enterocolitis necrotizante aumenta 14 veces la probabilidad de fallecer.

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística con las variables que en el análisis bivariado se asociaron a mortalidad objetivamos que ninguna de ellas alcanza la significación estadística aunque las variables con mayor OR ajustado son la administración de *surfactante* y el *distress respiratorio*.

Tabla 22. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Muerte		P	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95%IC
	Si	No					
<i>Clínica perinatal</i>	n (%)	n (%)					
Distress respiratorio			0,02				
Sí	12/59 (20,3%)	47/59 (88,7%)		8.043	1.717;37.661	1,19	0,11;12,86
No	2/65 (3,1%)	63/65 (96,9%)		1			
Bradicardia periparto			0,01				
Sí	8/27 (29,6%)	19/27 (70,4%)		6.386	1.985;20.540	2,21	0,51;9,51
No	6/97 (6,2%)	91/97 (93,8%)		1			
<i>Manejo terapéutico perinatal</i>							
Surfactante			0,00				
Sí	10/31 (11,3%)	21/31 (88,7%)		10.595	3.026;37.101	3,80	0,65;22,08
No	4/93 (4,3%)	89/93 (95,7%)		1			
Ventilación mecánica			0,00				
Sí	11/41 (26,8%)	30/41 (73,2%)		9.778	2.551;37.484	1,03	0,094;11,34
No	3/83 (3,6%)	80/83 (96,4%)		1			
SopORTE ionotrópico			0,063				
Sí	4/16 (25%)	12/16 (75%)		3.267	0.886;12.050		
No	10/108 (9,3%)	98/108 (90,7%)		1			
Nutrición enteral			0,986				
Sí	13/102 (12,7%)	102/115 (88,7%)		1.020	0.118;8.819		
No	1/9 (11,1%)	8/9 (88,9%)		1			
Cateterización umbilical			0,01				
Sí	13/65 (20,0%)	52/65 (80,0%)		14.500	1.833;114.692	3,41	0,27;42,25
No	1/59 (1,7%)	58/59 (98,3%)		1			
Trasfusión hemoderivados			0,00				
Sí	7/21 (33,3%)	14/21 (66,7%)		6.857	2.090;22.501	2,63	0,66;10,50
No	7/103 (6,8%)	96/103 (93,2%)		1			
Antibióterapia previa			0,071				
Sí	13/90 (14,4%)	77/90 (85,6%)		5.57	0.700;44.349		
No	1/34 (2,9%)	33/34 (97,1%)		1			

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGÚN VARIABLES PERINATALES:

Tras ajustar un modelo multivariado de regresión logística con las variables que en el análisis bivariado se asociaron a mortalidad, *distress respiratorio*, *bradicardia periparto*, *administración de surfactante*, *ventilación mecánica*, *cateterización umbilical* y *trasfusión de hemoderivado*, objetivamos que ninguna de ellas alcanza la significación estadística aunque las variables con mayor OR son la administración de **surfactante y el distress respiratorio**.

Tabla 23. Modelo de regresión logística ajustando por distress respiratorio, bradicardia periparto, administración de surfactante, ventilación mecánica, cateterización umbilical y transfusión de hemoderivados.

	B	E.T.	P	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Distress respiratorio perinatal	,175	1,214	,885	1,191	,110	12,856
Bradicardia periparto	,793	,745	,287	2,209	,513	9,514
Administración de surfactante	1,335	,898	,137	3,799	,654	22,080
Ventilación mecánica	,033	1,222	,978	1,034	,094	11,338
Cateterización umbilical	1,227	1,284	,339	3,412	,276	42,248
Trasfusión hemoderivados	,968	,706	,170	2,633	,660	10,504
Constante	-4,277	1,058	,000	,014		

R^2 De Cox y Snell = 0,17

– **Parámetros analíticos**

En el análisis bivariado las variables asociadas a mortalidad de los parámetros analíticos estudiados se muestran en la tabla 10.

Se objetiva que las variables asociadas a mortalidad son el **hematocrito al diagnóstico** (OR=0,91), la **hemoglobina al diagnóstico** (OR= 0,7), **las proteínas al diagnóstico** (OR= 0,53), el **pH al diagnóstico** (OR=0,00) el **pH prequirúrgico** (OR=0.01) y **PCR al diagnóstico** (OR=1,168).

Los mayores valores de hematocrito, hemoglobina, proteínas y pH presentaban un efecto protector. Los mayores valores de PCR incrementan la probabilidad de muerte.

A su vez hemos encontrado como mayores valores de PCR prequirúrgica y mayores valores de procalcitonina, incrementan significativamente la probabilidad de muerte.

No hemos encontrado diferencias significativas en las variables diagnóstico y prequirúrgica de: glucemia, creatinina, sodio, potasio, leucocitos, neutrófilos, y linfocitos.

Aunque no existen diferencias significativas en los valores de plaquetas, éstas se encuentran en el límite de la significación estadística (OR=1, IC 0.999;1.00) objetivándose trombopenia en los fallecidos en comparación con los no fallecidos (140461,54 vs 311437).

En los hallazgos analíticos tras ajustar en un modelo multivariado por las variables *Hemoglobina al diagnóstico*, *proteínas al diagnóstico*, *PCR al diagnóstico* y *plaquetas al diagnóstico* objetivamos que la única variable con un efecto independiente estadísticamente significativo para predecir mortalidad, son **las proteínas** al diagnóstico (OR= 0,015; 95% IC: 0,001; 0,884).

Tabla 24. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según variables analíticas. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

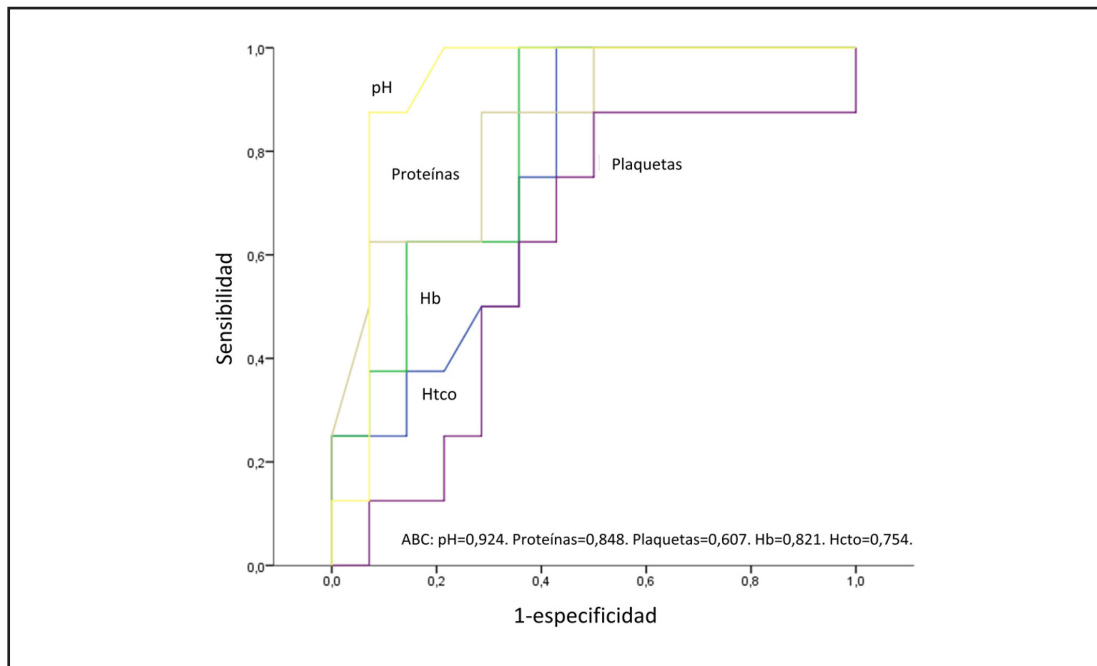
Parámetros analíticos	Muerte						
	Si	No	p	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95%CI
	Media±DT	Media±DT					
Datos analíticos							
Parámetros generales							
Glucemia diagnóstico (mg/dL)	132,75±56	98±54,4	0,44	1,008	1,000;1,017		
Creatinina diagnóstico (mg/dL)	0,77±0,33	0,6±0,35	0,117	2,664	0,696;10,19		
Sodio diagnóstico (mEq/L)	136,1±8,2	137±4,2	0,710	0,967	0,862;1,084		
Hematocrito diagnóstico (%)	36,6±6,26	42,9±9,6	0,023	0,913	0,842;0,989		
Hemoglobina diagnóstico (g/dL)	12±2,03	14,7±3,23	0,004	0,702	0,544;0,906	0,645	0,35;1,18
Potasio diagnóstico (mEq/L)	5,077±0,77	4,93±0,83	0,594	1,245	0,623;2,487		
Proteínas diagnóstico (mg/dL)	3,6±0,73	4,76±0,77	0,00	0,192	0,070;0,527	0,015	0,00;0,884
Plaquetas diagnóstico (10x^9)	140461,54±79457,13	311437,86±169757,7	0,00	1,000	0,999;1,000	1	1;1
Glucemia prequirúrgica	124,2±100	90,44±54,4	0,451	1,010	0,994;1,027		
Creatinina prequirúrgica	0,81±0,25	0,68±0,28	0,289	5,538	0,238;128,70		
Sodio prequirúrgico	134,7±8,7	137,7±4,6	0,354	0,917	0,804;1,047		
Hematocrito prequirúrgico	33,8±4,4	39,12±7,4	0,062	0,855	0,716;1,021		
Hemoglobina prequirúrgica	11,5±1,67	13,34±2,57	0,075	0,660	0,406;1,073		
Potasio prequirúrgico	4,75±0,79	4,75±0,78	0,996	0,997	0,374;2,660		
Proteínas prequirúrgicas	3,21±0,86	3,9±0,72	0,047	0,294	0,079;1,088		
Plaquetas prequirúrgicas	138575±115978,6	172925,9±121255,27	0,483	1,000	1,000;1,001		

Parámetros infecciosos									
Leucocitos diagnóstico ($10^9 \times l^{-1}$)	12278,46±12324,3	9614,35±5087	0,455	1,000	1,000;1,001				
Neutrofilos diagnóstico (%)	52,6±20,9	51,5±33,3	0,910	1,001	0,984;1,018				
Linfocitos diagnóstico (%)	28,56±19,5	33,6±15,7	0,321	0,979	0,939;1,021				
pH diagnóstico	7,24±0,13	7,36±0,06	0,009	0,000	0,000;0,003				
Leucocitos prequirúrgico	10355±12364	6800,7±6496,5	0,456	1,000	1,000;1,001				
Neutrofilos prequirúrgico	55,1±19,9	63,3±68,2	0,579	0,997	0,980;1,015				
Linfocitos prequirúrgico	21,3±11,04	31,4±18,96	0,11	0,963	0,906;1,023				
pH prequirúrgico	7,19±0,13	7,37±0,087	0,00	0,000	0,000;0,024				
Reactantes de fase aguda									
PCR diagnóstico	6,13±6,7	2±3,5	0,017	1,168	1,019;1,338		1,226		0,741;2,029
PCR prequirúrgica	10,9±6	6±5	0,054	1,183	0,985;1,421				
Procalcitonina diagnóstico	10	3,4±3,7	0,131	-					
Procalcitonina prequirúrgica		27,8±32,1	-	-					

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Figura 29. Área bajo la curva de diferentes analíticos para predecir mortalidad.



MODELO MULTIVARIADO SEGÚN VARIABLES ANALÍTICAS

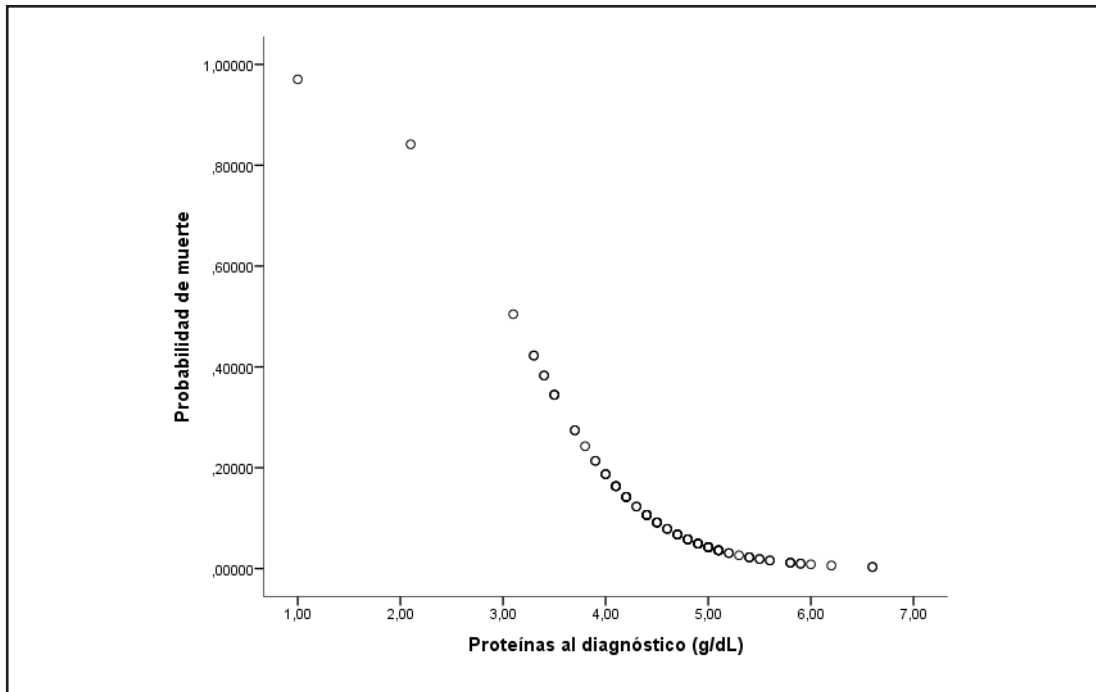
En los hallazgos analíticos tras ajustar en un modelo multivariado por las variables *Hemoglobina al diagnóstico*, *proteínas al diagnóstico*, *PCR al diagnóstico* y *plaquetas al diagnóstico* objetivamos que la única variable estadísticamente significativa para predecir mortalidad son las **proteínas al diagnóstico** (OR= 0,015; 95% IC: 0,001; 0,884).

Tabla 25. Modelo de regresión logística ajustando por hemoglobina al diagnóstico, proteínas al diagnóstico, PCR y plaquetas al diagnóstico.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Hemoglobina al diagnóstico	-,439	,308	,155	,645	,352	1,180
Proteínas al diagnóstico	-4,187	2,073	,043	,015	,000	,884
PCR al diagnóstico	,204	,257	,427	1,226	,741	2,029
Plaquetas al diagnóstico	,000	,000	,452	1,000	1,000	1,000
Constante	22,999	9,887	,020	9,738E9		

R² de Cox y Snell= 0,36

Figura 30. Probabilidad de muerte según proteínas al diagnóstico.



– **Manifestaciones clínicas y de exploración física**

Las variables clínicas y de exploración física que en el análisis bivariado se asocian a mortalidad son: **fiebre al diagnóstico**, la presencia de **empastamiento abdominal al diagnóstico** y la presencia de **coagulopatía al diagnóstico**.

La *fiebre al diagnóstico* disminuye la probabilidad de muerte (OR=0,21) esto significa que la presencia de fiebre disminuye la probabilidad de muerte 4,76 veces (1/0,21).

El *empastamiento* abdominal al diagnóstico multiplica por 7 la probabilidad de muerte (OR= 6,87) así como la *coagulopatía* al diagnóstico que multiplica esta probabilidad por 18(OR=18,43).

La frecuencia cardiaca prequirúrgica se encuentra en el límite de la significación estadística (OR= 1,085; p= 0,039). Los pacientes que fallecen presentan una frecuencia media de 167 latidos por minuto frente a una media de 153 latidos por minuto en aquellos que no fallecen.

Tras realizar un análisis multivariado introduciendo las variables previamente significativas en el análisis bivariado y añadiendo las clínicamente relevantes como la *apnea al diagnóstico*, objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son la **apnea al diagnóstico** (OR= 5,1) y la **coagulopatía al diagnóstico** (OR= 35,35).

Tabla 26. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según manifestaciones clínicas. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

Manifestaciones clínicas		Muerte		p	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95% IC
		Sí	No					
Datos clínicos								
Fiebre al diagnóstico								
Sí		2/50 (4%)	48/50 (96%)	0,033	0,21	0,045-0,992	0,204	0,33-1,266
No		12/73 (16,4%)	61/73 (84,6%)	0,655	1			
Residuo gástrico al diagnóstico								
Sí		10/80 (12,5%)	70/80 (87,5%)	0,086	1,321	0,388-4,5		
No		4/41 (9,7%)	37/41 (90,3%)		1			
Vómitos al diagnóstico								
Sí		0/19 (0%)	19/19 (100%)	0,530	-	-		
No		14/102 (13,7%)	88/102 (86,3%)		-			
Rectorragia al diagnóstico								
Sí		14/120 (11,7%)	106/120 (88,3%)	0,045	3,071	0,98-9,55	5,086	1,035-24,99
No		0/3 (0%)	3/3 (100%)	0,974	1			
Apnea al diagnóstico								
Sí		8/41 (19,5%)	33/41 (80,5%)	0,048	0,975	0,215-4,432		
No		6/82 (7,3%)	76/82 (92,7%)		1			
Fiebre prequirúrgica								
Sí		3/13 (23,1%)	10/13 (76,9%)	0,576	0,24	0,055-1,049		
No		8/34 (23,5%)	26/34 (76,5%)		1			
Residuo gástrico prequirúrgico								
Sí		30/36 (83,3%)	6/36 (16,7%)		1			
No		5/11 (45,5%)	6/11 (54,5%)		-			
Vómitos prequirúrgicos								
Sí		0/1 (0%)	1/1 (100%)		-			
No		11/46 (23,9%)	35/46 (76,1%)		-			

Rectorragia prequirúrgica					0,576			
Si	11/46 (23,9%)	35/46 (76,1%)						
No	0/1 (0%)	1/1 (100%)						
Apnea prequirúrgica					0,824			
Si	5/20 (25%)	15/20 (75%)		1,167		0,3-4,542		
No	6/27 (22,2%)	21/27 (77,8%)		1				
Exploración física								
Letargo al diagnóstico					0,347			
Si	9/63 (14,2%)	54/63 (85,8%)		1,733		0,545-5,516		
No	5/57 (8,8%)	52/57 (91,2%)		1				
Irritabilidad al diagnóstico					0,570			
Si	1/15 (6,7%)	14/15 (93,3%)		0,529		0,057-4,932		
No	5/42 (11,9%)	37/42 (88,1%)		1				
Distensión abdominal diagnóstico					-			
Si	14/123 (11,3%)	109/123 (88,7%)		-		-		
No	-	-		-		-		
Eritema al diagnóstico					0,528			
Si	0/3 (0%)	3/3 (100%)		-		-		
No	14/119 (11,7%)	105/119 (88,3%)		-		-		
Empastamiento abdominal al diagnóstico								
Si	4/9 (44%)	5/9 (66%)		8,24		1,902-35,706		0,933-107,78
No	10/113 (8,8%)	103/113 (91,2%)		1				
Masa abdominal al diagnóstico					0,608			
Si	0/2 (0%)	2/0 (100%)		-		-		
No	14/120 (11,6%)	106/120 (88,4%)		-		-		
Dolor al diagnóstico					0,923			
Si	5/45 (11,1%)	40/45 (88,9%)		0,944		0,296-3,015		
No	9/77 (11,7%)	68/77 (88,3%)		1				
Letargo prequirúrgico					0,341			
Si	9/31 (29%)	22/31 (71%)		2,25		0,413-12,249		
No	2/13 (15,4%)	11/13 (84,6%)		1				

Irritabilidad prequirúrgica			0,461		
Si	0/2 (0%)	2/2 (100%)	-	-	
No	5/23 (21,7%)	18/23 (78,2%)			
Distensión abdominal prequirúrgica			-	-	
Si	11/47 (23,4%)	36/47 (76,5%)			
No	-	-			
Eritema prequirúrgico			0,588		
Si	3/16 (18,8%)	13/16 (81,3%)	0,663	0,149-2,947	
No	8/31 (25,8%)	23/31 (74,2%)	1		
Empastamiento abdominal prequirúrgico			0,261		
Si	7/25 (28%)	18/25 (72%)	2,33	0,52-10,479	
No	3/21 (14,3%)	18/21 (85,7%)	1		
Masa abdominal prequirúrgica			0,424		
Si	0/2 (0%)	2/2 (100%)	-	-	
No	11/45 (24,4%)	34/45 (75,6%)			
Dolor prequirúrgico			0,726		
Si	9/40 (22,5%)	31/40 (77,5%)	0,726	0,120-4,391	
No	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	1		
Otros datos					
Frecuencia cardíaca al diagnóstico	155,36±15,19	146±17,02	1,038	0,994-1,084	
Coagulopatía al diagnóstico	32/42 (76,2%)	10/42 (23,8%)	18,43	2,27-150,59	35,35
Frecuencia cardíaca prequirúrgica	167,42±8,79	153,94±15,22	1,085	0,999-1,180	
Coagulopatía prequirúrgica	29/37 (78,4%)	8/37 (21,6%)	1,276	1,077-1,511	

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGUN MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras tener en cuenta las manifestaciones clínicas estudiadas: *temperatura al diagnóstico, empastamiento abdominal al diagnóstico, así como la coagulopatía al diagnóstico y la apnea* objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son la **apnea al diagnóstico y la presencia de coagulopatía**.

Su presencia incrementa la probabilidad de muerte.

Tabla 27. Modelo de regresión logística ajustando por temperatura, apnea, empastamiento abdominal y coagulopatía al diagnóstico.

	B	E.T.	P	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Temperatura al diagnóstico	-1,587	,930	,088	,204	,033	1,266
Apnea al diagnóstico	1,627	,812	,045	5,086	1,035	24,997
Empastamiento abdominal	2,305	1,212	,057	10,027	,933	107,784
Coagulopatía al diagnóstico	3,565	1,366	,009	35,348	2,430	514,162
Constante	-5,289	1,483	,000	,005		

R^2 De Cox Y Snell= 0,23

Figura 31. Probabilidad de muerte combinando variables significativas (según la presencia de apnea al diagnóstico y el nivel de proteínas).

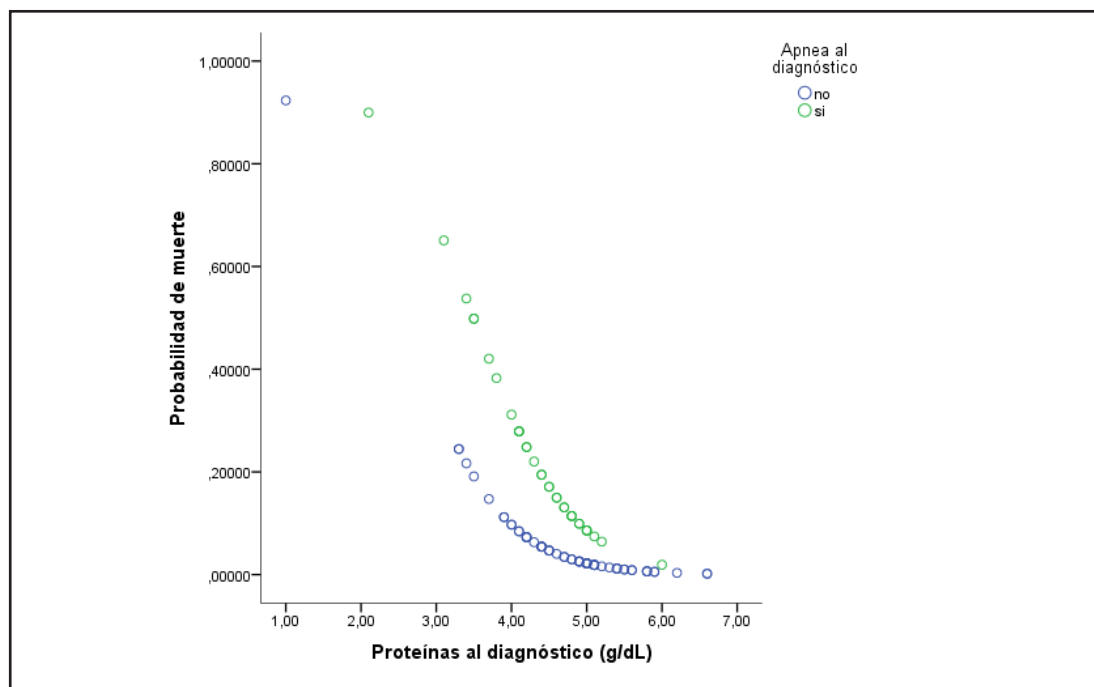


Figura 32. Probabilidad de muerte según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y el nivel de proteínas.

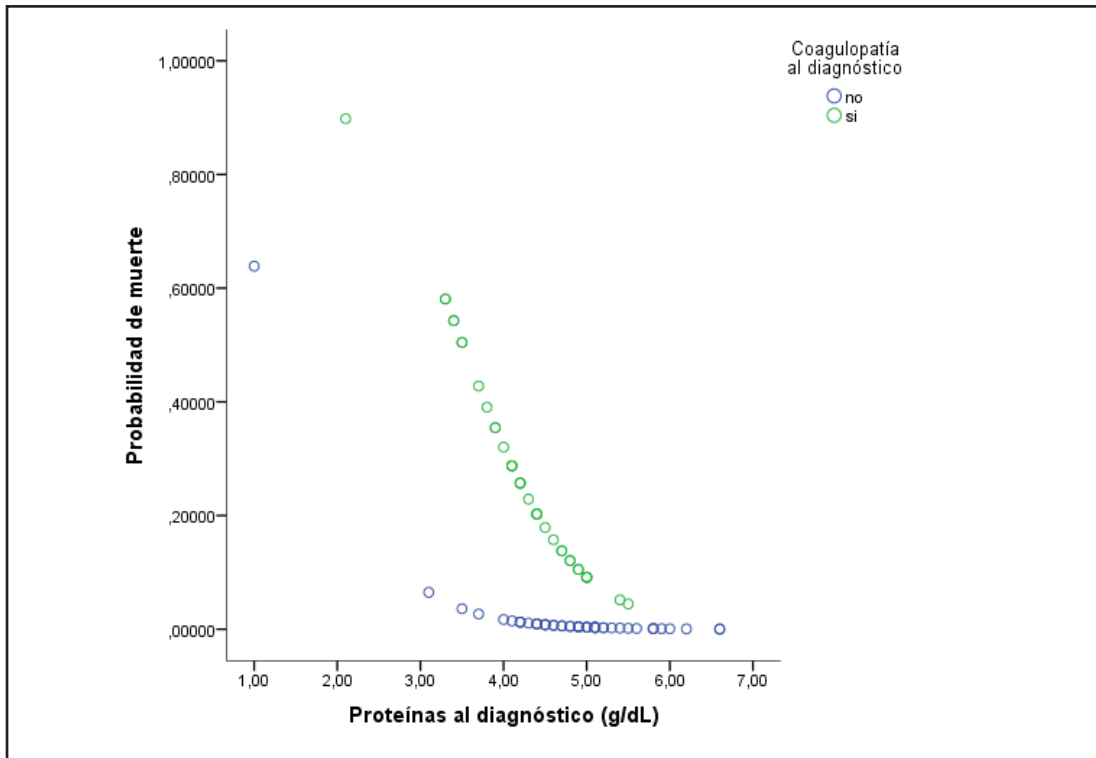


Figura 33. Probabilidad de muerte según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y la puntuación del test de Apgar.

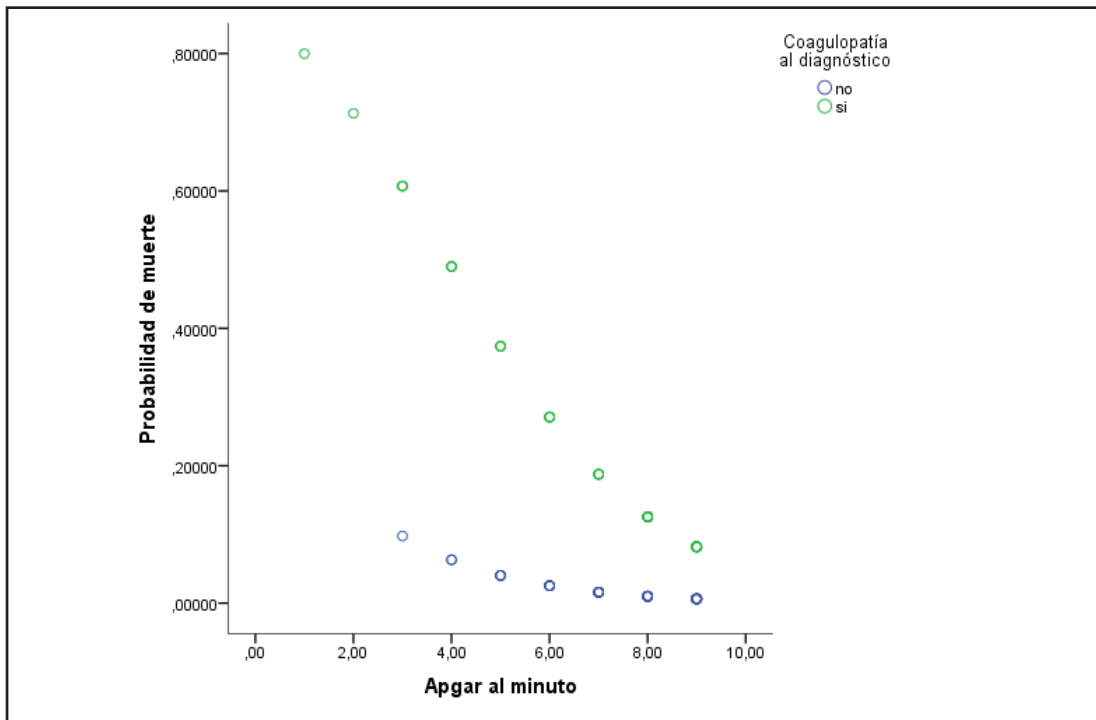
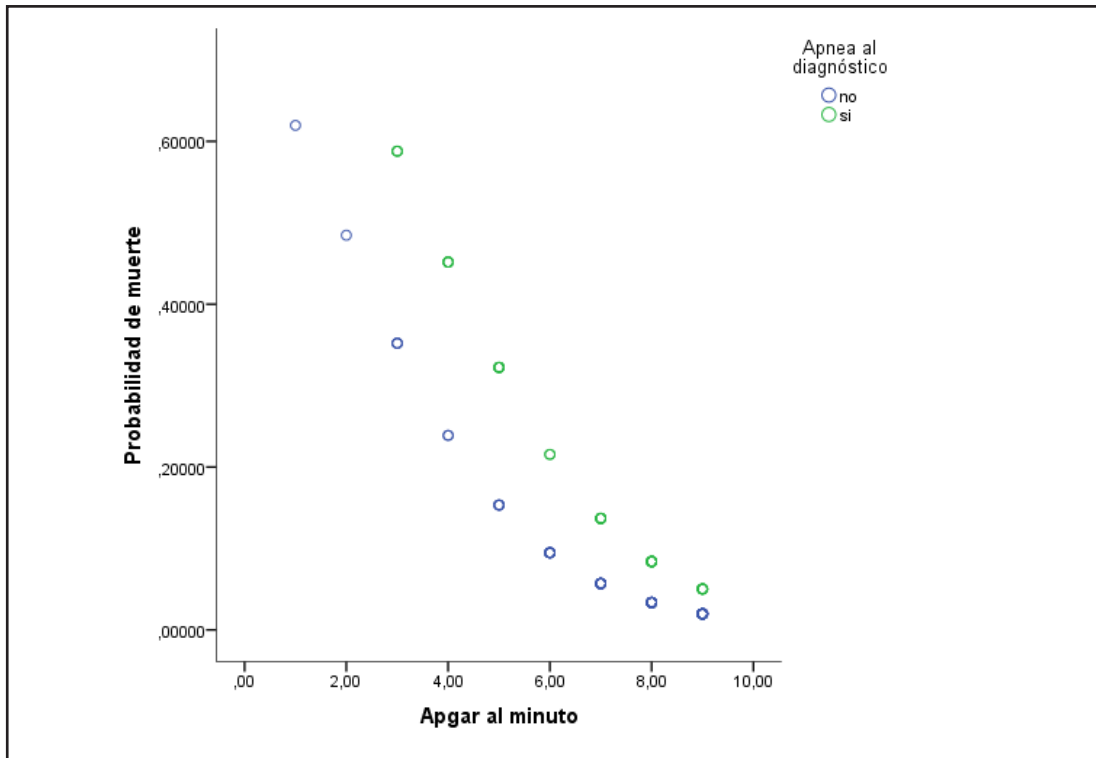


Figura 34. Probabilidad de muerte según la presencia de apnea al diagnóstico y la puntuación del test de Apgar.



– **parámetros radiológicos**

De todos los parámetros radiológicos estudiados aquellos que se asocian con la mortalidad en el seguimiento son el **neumoperitoneo** (OR= 29,72;95% IC=2,84-310,6) y la presencia de **líquido libre al diagnóstico (ascitis o silencio abdominal)** (OR= 18,17; IC= 1,53-215,5).

El resto de los hallazgos radiológicos en general incrementan el riesgo de mortalidad pero no lo hacen de forma significativa.

Tabla 28. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según hallazgos radiológicos. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Muerte		P	OR crudo	95% IC	OR ajustado	95% IC
	Sí	No					
Dilatación asas diagnóstico			0,720				
No	0/1 (0,0%)	1/1 (100%)					
Sí	14/123 (11,4%)	109/123 (88,6%)					
Asa fija diagnóstico			0,378				
No	13/120 (10,8%)	107/120 (89,2%)		1			
Sí	1/4 (25,0%)	3/4 (75%)		2.744	0.266;28.347		
Ausencia gas diagnóstico			0,282				
No	12/115 (10,4%)	103/115 (89,6%)		1			
Sí	2/9 (22,2%)	7/9 (77,8%)		2.452	0.456;13.176		
Ileo diagnóstico			0,312				
No	11/107 (10,3%)	96/107 (89,7%)		1			
Sí	3/17 (17,4%)	14/17 (82,4%)		1.870	0.464;7.541		
Líquido libre diagnóstico			0,002				
No	12/121 (9,9%)	109/121 (90,1%)		1			
Sí	2/3 (66,6%)	1/3 (33,3%)		18.167	1.531;215.50	22,88	1,88-277,52
Neumatosis diagnóstico			0,082				
No	11/70 (15,7%)	59/70 (84,3%)		1			
Sí	3/54 (5,6%)	51/54 (94,4%)		0.316	0.083;1.194		
Neumoperitoneo diagnóstico			0,00				
No	11/120 (9,2%)	109/120 (90,8%)		1			
Sí	3/4 (75%)	1/4 (25%)		29.727	2.845;310.64	34,33	3,23-364,89
Gas portal diagnóstico			0,609				
No	14/122 (11,5%)	108/122 (82,5%)		-			
Sí	0/2 (0%)	2/2 (100%)		-			

Dilatación de asas					0,615	
Prequirúrgica						
No	1/1 (100%)	0/1 (0%)		-		
Sí	9/44 (20,5%)	35/44 (79,5%)		-		
Asa fija prequirúrgica					0,848	
No	8/36 (22,2%)	28/36 (77,8%)		1		
Sí	2/10 (20%)	8/10 (80%)		0,875		0,154;4,972
Ausencia de gas prequirúrgica					0,079	
No	7/40 (17,5%)	33/40 (82,5%)		1		
Sí	3/6 (50%)	3/6 (50%)		4,714		0,782;28,410
Ileo prequirúrgico					0,502	
No	7/35 (20%)	28/35 (80%)		1		
Sí	3/11 (27,3%)	8/11 (72,7%)		1,500		0,314;7,168
Líquido libre prequirúrgico					0,338	
No	10/43 (23,3%)	33/43 (66,7%)		-		
Sí	0/3 (0%)	3/3 (100%)		-		
Neumatosis prequirúrgica					0,739	
No	4/16 (25%)	12/16 (75%)		1		
Sí	6/30 (20%)	24/30 (80%)		0,750		0,177;3,173
Neumoperitoneo prequirúrgico					0,743	
No	9/36 (25%)	27/36 (75%)		1		
Sí	2/10 (20%)	8/10 (80%)		0,750		0,134;4,203
Gas portal prequirúrgico					0,583	
No	9/39 (23,1%)	30/39 (76,9%)		1		
Sí	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)		0,556		0,059;5,241

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGÚN PARÁMETROS RADIOLÓGICOS:

De todos los parámetros radiológicos estudiados aquellos que se asocian con mortalidad en el seguimiento son el **neumoperitoneo** (OR= 34,33; 95% IC=3,2-364,89) y el **líquido libre** al diagnóstico (OR= 22,89; 95% IC= 1,88-277,52).

Tabla 29. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo y líquido libre al diagnóstico.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Neumoperitoneo al diagnóstico	3,574	1,206	,003	35,667	3,357	378,952
Líquido libre al diagnóstico	3,169	1,273	,013	23,778	1,962	288,222
Constante	-2,476	,347	,000	,084		

R^2 De Cox y Snell= 0,12

– **variables de manejo terapéutico**

En el análisis bivariado se objetiva que los pacientes sometidos a **tratamiento quirúrgico** presentan de forma significativa más tasa de mortalidad que los sometidos a tratamiento médico (OR= 5,8).

En cuanto a las diferentes estrategias quirúrgicas la mortalidad no se asocia ni con el lavado peritoneal y drenaje, ni con la resección intestinal mayor o menor de 15 cm.

Tabla 30. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según manejo terapéutico. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

Manejo terapéutico	Muerte		p	OR crudo	95%IC	OR Ajustado	95%CI
	Si	No					
Tratamiento			0,001				
Tratamiento médico	3/77 (3,9%)	74/77 (96,1%)		1			
Tratamiento quirúrgico	11/47 (23,4%)	36/47 (76,6%)		7.537	1.979;28.706		
Lavado peritoneal y drenaje			0,264				
No	9/32 (28,1%)	23/32 (71,9%)		1			
Si	2/15 (13,3%)	13/15 (86,7%)		0.393	0.074;2.102		
Resección y derivación	31/124						
Resección < 15 cm			0,147				
No	5/30 (16,7%)	25/30 (83,3%)		1			
Si	6/17 (35,3%)	11/17 (64,7%)		2.727	0.684;10.868		
Resección > 15 cm			0,835				
No	8/33 (24,2%)	25/33 (75,8%)		1			
Si	3/14 (21,4%)	11/14 (78,6%)		0.852	0.189;3.837		
Resección y anastomosis	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0,576	0.761	0.647;0.895		

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

En relación a los hallazgos intraoperatorios objetivamos que aunque la necrosis intestinal, la perforación intestinal única y la perforación intestinal multifocal incrementan la mortalidad, este efecto no es estadísticamente significativo.

Tabla 31. Diferencias entre los fallecidos en el seguimiento según hallazgos intraoperatorios. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

<i>Hallazgos intraoperatorios</i>	Muerte		p	OR crudo	95% IC	OR ajustado	95%IC
	Si	No					
Hallazgos intestinales			0,067				
Intestino normal	1/1(100%)	0/1 (0%)		1			
Intestino patológico	10/46 (21,7%)	36/46 (78,3%)		0.217	0.126;0.376		
Intestino isquémico recuperable			0,086				
Sí recuperable	1/14 (7,1%)	13/14 (92,9%)		1			
No recuperable	9/33 (27,3%)	24/33 (72,7%)		0,177	0,2;1.542		
Necrosis			0,310				
No	3/19 (15,8%)	16/19 (84,2%)		1			
Sí	8/28 (28,6%)	20/28 (71,4%)		2.133	0.485;9,38		
Perforación intestinal única			0,271				
No	6/32 (18,8%)	26/32 (81,3%)		1			
Sí	5/15 (33,3%)	10/15 (66,7%)		2.167	0.538;8.725		
Perforación intestinal multifocal			0,347				
No	7/35 (20%)	28/35 (80%)		1			
Sí	4/12 (33,3%)	8/12 (66,7%)		2	0.465;8.597		

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

– eventos en el seguimiento

Ni la perforación intestinal en el seguimiento ni la estenosis intestinal se asociaron de forma significativa con la mortalidad en el seguimiento.

Tabla 32. Diferencias entre los fallecidos según eventos en el seguimiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Muerte		p	OR crudo	95% IC	OR ajustado	95%IC
	Si	No					
Perforación intestinal en el Seguimiento			0,809				
No	13/113 (11,5%)	100/113 (88,5%)		1			
Sí	1/11 (9,1%)	10/11 (90,9%)		0.769	0.091;6.507		
Estenosis			0,297				
No	14/116 (12,1%)	102/116 (87,9%)		-			
Sí	0/8 (0%)	8/8 (100%)		-			

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

MODELOS MULTIVARIADOS AJUSTANDO POR DIFERENTES BLOQUES:**Variables demográficas, perinatales, analíticas, terapéuticas y radiológicas:**

Tras tener en consideración las variables que en el análisis bivariado se asociaron o estaban próximas a la significación estadística con mortalidad en el seguimiento (*neumoperitoneo al diagnóstico y tratamiento quirúrgico, apgar al minuto, peso al nacimiento y proteínas al diagnóstico*) objetivamos que las variables que tiene un efecto independiente para predecir mortalidad son el **neumoperitoneo** (OR= 43,4), el **tratamiento quirúrgico** (OR=30,2), el **apgar al minuto** (OR= 0,50), el peso al nacimiento (OR=0,99) y las **proteínas al diagnóstico** (OR= 0,24).

El neumoperitoneo y el tratamiento quirúrgico incrementan la mortalidad y mayores valores de Apgar, de peso al nacimiento y de proteínas al diagnóstico disminuyen dicha mortalidad.

Tabla 33. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo al diagnóstico y tratamiento quirúrgico, Apgar al minuto, peso al nacimiento y proteínas al diagnóstico.

	B	p	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Neumoperitoneo al diagnóstico	3,769	,041	43,358	1,164	1615,653
Tratamiento quirúrgico	3,407	,014	30,186	1,990	457,9
Apgar al primer minuto	-,689	,030	,502	,269	,937
Peso al nacimiento	-,002	,023	,998	,996	1,000
Proteínas al diagnóstico	-1,422	,018	,241	,074	,782
Constante	8,961	,011	7791,559		

R^2 De Cox Y Snell = 0,38

Si eliminamos del modelo anterior el tratamiento quirúrgico, dado que éste sería una decisión derivada de los hallazgos perinatales, analíticos, clínicos y radiológicos, objetivamos que las variables con un efecto independiente para predecir mortalidad son las **proteínas al diagnóstico** (OR=0,22) encontrándose **el Apgar, el neumoperitoneo y el peso al nacimiento** en el límite de la significación estadística.

Todos estos parámetros presentan un efecto protector, es decir a mayor valor del mismo menor probabilidad de muerte, a excepción del neumoperitoneo que su presencia la incrementa.

Tabla 34. Modelo de regresión logística ajustando por peso al nacimiento, Apgar al primer minuto, proteínas al diagnóstico y neumoperitoneo al diagnóstico.

	B	P	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Peso al nacimiento	-,001	,120	,999	,997	1,000
Apgar al primer minuto	-,454	,072	,635	,387	1,041
Proteínas al diagnóstico	-1,518	,003	,219	,080	,604
Neumoperitoneo al diagnóstico	3,367	,070	29,001	,759	1108,298
Constante	8,946	,001	7679,290		

R^2 De Cox Y Snell=0.317

VARIABLES PERINATALES, ANALÍTICAS, TERAPÉUTICAS, RADIOLÓGICAS Y PERIODO DE ESTUDIO (AÑO DE NACIMIENTO):

Si tenemos en consideración *el apgar al minuto, las proteínas al diagnóstico, el neumoperitoneo al diagnóstico y el año de nacimiento*, objetivamos que las variables con efecto independiente para predecir mortalidad son el **apgar, las proteínas y el neumoperitoneo**.

El neumoperitoneo incrementa dicha probabilidad de muerte y mayores valores de apgar y de proteínas disminuyen dicha probabilidad. El año de nacimiento disminuye la probabilidad de muerte pero no alcanza la significación estadística.

Tabla 35. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al minuto, las proteínas al diagnóstico, el neumoperitoneo al diagnóstico y el año de nacimiento.

	B	p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Apgar al primer minuto	-,617	,005	,540	,351	,829
Proteínas al diagnóstico	-1,680	,003	,186	,061	,571
Neumoperitoneo al diagnóstico	4,537	,048	93,388	1,033	8445,952
Año de nacimiento	-,209	,140	,811	,615	1,071
Constante	428,548	,132	1,306E186		

R^2 de Cox y Snell= 0,31

VARIABLES PERINATALES, PERIODO DE ESTUDIO, ANALÍTICAS, RADIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

Si ajustamos un modelo teniendo en cuenta las variables *Apgar al minuto, el año de nacimiento, la presencia de neumoperitoneo, proteínas al diagnóstico, presencia de coagulopatía, y apnea* objetivamos que las variables con efecto independiente para predecir mortalidad son el **Apgar al minuto, las proteínas al diagnóstico y la apnea**, encontrándose la coagulopatía en el límite de la significación estadística.

El Apgar al minuto (OR= 0,54) y las proteínas (OR=0,12) presentan un efecto protector, es decir a mayor valor de las mismas, menor probabilidad de muerte. Tanto la apnea (OR=27,5) como la coagulopatía (OR=21,4) incrementan dicha probabilidad de muerte.

Tabla 36. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al primer minuto, año de nacimiento, neumoperitoneo, proteínas al diagnóstico, apnea al diagnóstico y coagulopatía.

	B	P	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Apgar al primer minuto	-,615	,025	,541	,316	,925
Año de nacimiento	-,288	,155	,750	,505	1,115
Neumoperitoneo	2,623	,325	13,781	,074	2554,559
Proteínas al diagnóstico	-2,076	,009	,125	,026	,599
Apnea al diagnóstico	3,314	,043	27,485	1,102	685,189
Coagulopatía	3,062	,058	21,368	,905	504,365
Constante	583,808	,151	3,505E253		

R de Cox y Snell= 0,40

Finalmente tras ajustar un modelo en que tuvimos en consideración el *Apgar al primer minuto*, *la necesidad de tratamiento quirúrgico*, *la presencia de apneas*, *la coagulopatía* y *las proteínas* objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son el **Apgar al minuto**, **la presencia de apnea y coagulopatía** y **el valor de las proteínas al diagnóstico**.

El Apgar al minuto (OR=0,32) y las proteínas (OR=0,083), disminuyen dicha probabilidad, es decir a mayor valor de las mismas menos probabilidad de muerte.

La presencia de apnea (OR= 179,3) y de coagulopatía (OR=69,6) incrementan dicha probabilidad.

Han sido excluidas del modelo por no ser significativas el periodo de estudio y el neumoperitoneo. El tratamiento quirúrgico incrementa la probabilidad de muerte encontrándose dicho valor en el límite de la significación estadística.

Tabla 37. Modelo de regresión logística ajustando por Apgar al primer minuto, tratamiento quirúrgico, apnea al diagnóstico, coagulopatía al diagnóstico y proteínas al diagnóstico.

	B	P	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Apgar al primer minuto	1,135	,020	,321	,124	,835
Tratamiento quirúrgico vs médico	3,874	,074	48,145	,685	3383,808
Apnea al diagnóstico	5,189	,017	179,279	2,540	12651,728
Coagulopatía al diagnóstico	4,243	,040	69,637	1,203	4029,300
Proteínas al diagnóstico	2,486	,010	,083	,013	,553
Constante	6,819	,048	915,290		

R^2 De Cox Y Snell= 0,42

Tabla 38. Modelos multivariados de regresión logística ajustando por bloques:

VARIABLES	DEMOGRÁFICAS, GESTACIONALES, PRENATALES Y PERIPARTO	PERINATALES	ANALÍTICAS	CLINICAS	RADIOLOGICAS
	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Embarazo único vs múltiple	1.84(0.38;8.91)				
CIR	1.51 (0.26;8.74)				
Corticoides previos	0.86 (0.19;3.87)				
Edad al diagnóstico (días)	0.96 (0.89;1.03)				
Apgar al primer minuto	0.75 (0.51;1.11)				
Peso al nacimiento (mg)	0.99 (0.99;1.00)				
Edad gestacional (semanas)	0.77 (0.54;1.1)				
Distress respiratorio		1.19 (0.11;12.85)			
Trasfusión Hemoderivados		2.63 (0.66;10.50)			
Bradycardia periparto		2.21 (0.51;9.51)			
Administración de surfactante		3.8 (0.65;22.1)			
Ventilación mecánica		1.03 (0,09;11.34)			
Cateterización umbilical		3.41 (0.27;42.25)			
Proteínas (g/dL)			0.015 (0.0;0.88)		
Plaquetas(x10 ⁹ /L)			1 (1;1)		
Hemoglobina (mg/dL)			0.65 (0.35;1.18)		
PCR			1.23 (0.74;2.03)		
Temperatura al diagnóstico				0.2 (0.33;1.26)	
Apnea al diagnóstico				5.09 (1.03;25)	
Empastamiento abdominal al diagnóstico				10.03(0.93;107.8)	
Coagulopatía al diagnóstico				35.35 (2.43;514.2)	
Neumoperitoneo al diagnóstico					3 4 . 3 3 (3.23;364.9)
Líquido libre al diagnóstico					22.9 (1.9;277.5)
R ²	0.22	0.17	0.36	0.23	0.12

Tabla 39. Modelos multivariados de regresión logística combinando diferentes bloques:

VARIABLES	DEMOGRÁFICAS, PERINATALES, ANALÍTICAS, TERAPEUTICAS Y RADIOLOGICAS	DEMOGRÁFICAS, PERINATALES, ANALÍTICAS Y RADIOLOGICAS	PERINATALES, ANALÍTICAS, TERAPEUTICAS, RADIOLOGICAS Y PERIODO DE ESTUDIO	PERINATALES, ANALÍTICAS, RADIOLOGICAS, CLINICAS Y PERIODO DE ESTUDIO	PERINATALES, CLINICAS, ANALÍTICAS Y TERAPEUTICAS
	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Embarazo único vs múltiple					
CIR					
Corticoides previos					
Edad al diagnóstico (días)					
Apar al primer minuto	0.5 (0.27;0.94)	0.63 (0.39;1.04)	0.54 (0.35;0.83)	0.54 (0.32;0.92)	0.32 (0.12;0.83)
Peso al nacimiento (mg)	0.998 (0.996;1)	0.999 (0.997;1)			
Edad gestacional (semanas)					
Distress respiratorio					
Trasfusión					
Hemoderivados					
Bradicardia periparto					
Administración de surfactante					
Ventilación mecánica					
Caterización umbilical					
Proteínas (g/dL)	0.24 (0.074;0.782)	0.22 (0.08;0.604)	0.186 (0.06;0.57)	0.12 (0.03;0.6)	0.083 (0.013;0.553)
Plaquetas(x10 ⁹ /L)					
Hemoglobina (mg/dL)					
PCR					

Temperatura al diagnóstico				
Apnea al diagnóstico				179.3 (2.5;12651.7)
Empastamiento abdominal al diagnóstico			27.5 (1.1;685.2)	
Coagulopatía al diagnóstico				69.64 (1.2;4029.3)
Neumoperitoneo al diagnóstico	43.36 (1.16;1615.6)	93.4 (1.03;8445.9)		
Líquido libre al diagnóstico				
Tratamiento quirúrgico	30.2 (1.99;457.9)		13.78 (0.07;2554.5)	48.14 (0.68;3383.8)
Año de nacimiento		0.81 (0.615;1.07)	0.75 (0.5;1.11)	
R ²	0.38	0.317	0.40	0.42

7.4. Análisis de factores asociados a la decisión terapéutica y su evolución.

Las características sociodemográficas, gestacionales, prenatales y periparto según el tipo de tratamiento requerido se muestran en la **tabla 40**.

En el análisis bivariado se objetiva que la única variable asociada a tratamiento quirúrgico es el **parto instrumentado**.

El tipo de embarazo y el tipo de gestación se encuentran en el límite de la significación estadística.

El embarazo múltiple, la gestación artificial y el parto instrumentado incrementan la probabilidad de tratamiento quirúrgico.

Por tanto en nuestra serie de casos no se encuentran asociadas con el tratamiento quirúrgico posterior ni el sexo del niño, ni la edad materna, ni el peso al nacimiento, ni la edad gestacional al nacimiento ni al diagnóstico.

Otros antecedentes de interés como son el bajo peso, el crecimiento intrauterino retrasado, el oligoamnios, y el tratamiento con corticoides tampoco se asocian de una manera significativa con la necesidad de requerir tratamiento quirúrgico posterior.

Tras tener en consideración variables clínicamente relevantes como son el *tipo de embarazo*, *el tipo de gestación*, *la realización de un parto instrumentado*, *la edad materna*, *la puntuación del test de Apgar al minuto*, *el peso al nacimiento* y *la edad gestacional*, objetivamos que la única variable que tiene un efecto independiente para predecir tratamiento quirúrgico posterior es el antecedente de haber requerido un **parto instrumentado** (tabla 40).

Tabla 40. Características sociodemográficas, gestacionales, prenatales y periparto según el tipo de tratamiento.

	Médico		Quirúrgico		p	OR Crudo	95% IC	OR ajustado	95% IC
	n (%)	media±DT	n (%)	media±DT					
Demográficas									
Sexo					0,489				
Niño	46 (59,7%)		31 (40,2%)			1			
Niña	31 (66%)		16 (34%)			0,76		0,36;1,6	
Edad materna (años)		31,6±6,4		32,5±5,8	0,435	1,02		0,96;1,08	0,95;1,09
Gestacionales									
Tipo de embarazo					0,076				
Único	67 (65,7%)		35 (34,3%)			1			1
Múltiple	10 (45,5%)		12 (54,5%)			2,3		0,9;5,84	0,6;5,4
Tipo de gestación					0,085				
Espontánea	68 (65,4%)		36 (34,6%)			1			1
Artificial	9 (45%)		11 (55%)			2,3		0,88;6,1	0,5;5,2
Edad gestacional (semanas)		33,3±3,8		32,6±4,8	0,468	0,97		0,88;1,05	0,8;1,15
Edad al diagnóstico (días)		10,4±8,2		9,6±10,5	0,517	0,98		0,95;1,03	
Datos gestacionales									
Test estreptococo					0,127				
No	17 (50%)		17 (50%)			1			
Si	9 (81,8%)		2 (18,2%)			0,78		0,52;1,15	
Desconocido	51 (64,5%)		28 (35,5%)						
Crecimiento intraútero retardado					0,732				
No	62 (61,4%)		40 (38,6%)			1			
Si	15 (65,2%)		7 (34,8%)			0,85		0,33;2,19	

Bajo peso para la edad gestacional													
No	62 (60,7%)	40 (39,3%)	0,517	1									
Sí	15 (68,1%)	7 (31,8%)		0,72	0,27;1,93								
Oligoamnios			0,833	1									
No	65 (62,5%)	39 (37,5%)		1,11	0,42;2,96								
Sí	12 (60%)	8 (40%)											
Tratamiento preparto													
Corticoides previos			0,692	1									
No	47 (63,5%)	27 (36,5%)		1,16	0,52;4								
Sí	30 (60%)	20 (40%)											
Antecedentes perinatales													
Líquido amniótico			0,517	1									
Claro	70 (63%)	41 (36,9%)		1,46	0,46;4,65								
Teñido	7 (53,8%)	6 (46,2%)											
Tipo de parto			0,617	1									
Vaginal	44 (60,3%)	29 (39,7%)		0,83	0,39;1,74								
Cesárea	33 (64,7%)	18 (35,3%)											
Parto instrumentado			0,025	1									
No	75 (64,6%)	41 (35,3%)		5,5	1,6;28,4							1	
Sí	2 (25%)	6 (75%)										14,2	2,1-98,5
Peso al nacimiento (gr)			0,32	1	0,99;1	1766,6±791						1	0,9-1,0
Apgar al minuto 1			0,432	0,93	0,77;1,12	6,9±2,1						1	0,8-1,3
Apgar al minuto 5			0,591	0,94	0,74;1,18	8,2±1,8							

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Tabla 41. Modelo de regresión logística ajustando por tipo de embarazo, el tipo de gestación, la realización de un parto instrumentado, la edad materna, el Apgar al minuto, el peso al nacimiento y la edad gestacional para predecir tratamiento quirúrgico.

	B	E.T.	P	OR	I.C. 95% para OR	
					Límite inferior	Límite superior
Tipo de embarazo	,594	,562	,290	1,812	,602	5,450
Tipo gestación	,539	,596	,366	1,715	,533	5,520
Parto instrumentado	2,657	,986	,007	14,257	2,064	98,492
Edad materna	,021	,034	,546	1,021	,954	1,092
Apgar 1min	,034	,130	,792	1,035	,802	1,336
Peso nacimiento	,000	,001	,532	1,000	,999	1,001
Edad gestacional	-,050	,099	,612	,951	,783	1,155
Constante	,456	2,585	,860	1,578		

R^2 de Cox Y Snell= 0,11

– Manifestaciones clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal

Las características de los pacientes según manifestaciones clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal y la necesidad de tratamiento quirúrgico posterior se muestran en la **tabla X**.

En el análisis bivariado las variables próximas a la significación estadística son el **distress respiratorio** (OR= 1,9; 95%IC 0,91-3,9) y la **trasfusión de hemoderivados** (OR= 2,6 95% IC 0,99-6,7).

Ambas variables incrementan el riesgo de necesitar tratamiento quirúrgico posterior.

Tras realizar un análisis multivariado de regresión ajustando por estas dos variables objetivamos que ninguna de las dos se asocia significativamente con la probabilidad de precisar tratamiento quirúrgico posterior aunque su presencia incrementa el riesgo (tabla X).

Tabla 42. Variables clínicas perinatales y manejo terapéutico perinatal según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Tipo de tratamiento		P	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95% IC
	Médico n (%)	Quirúrgico n(%)					
Manifestaciones clínicas perinatales							
Distress respiratorio			0,08				
Sí	32 (54,2%)	27 (45,7%)		1,9	0,91;3,9	1,56	0,71; 3,43
No	45 (69,2%)	20 (30,8%)		1		1	
Bradycardia periparto			0,22				
Sí	14 (51,9%)	13 (48,1%)		1,7	0,73;4,08		
No	63 (64,9%)	34 (35,1%)		1			
Manejo terapéutico perinatal							
Surfactante			0,59				
Sí	18 (58%)	13 (42%)		1.25	0,55;2,87		
No	59 (63,4%)	34 (36,6%)		1			
Ventilación mecánica			0,86				
Sí	25 (58,5%)	16 (41,5%)		1,1	0,5;2,3		
No	52 (62,7%)	31 (37,3%)		1			
Soporte ionotrópico			0,60				
Sí	9 (56,3%)	7 (43,8%)		1,32	0,46;3,82		
No	68 (63%)	40 (37%)		1			
Nutrición enteral			0,25				
Sí	73 (63,5%)	42 (36,5%)		0,46	0,12;1,8		
No	4 (44,4%)	5 (55,6%)		1			
Cateterización umbilical			0,61				
Sí	39 (60%)	26 (40%)		1,21	0,58;2,5		
No	38 (64,4%)	21 (35,6%)		1			
Trasfusión hemoderivados			0,04				
Sí	9 (42,9%)	12 (57,1%)		2,6	0,99;6,7	2,1	0,77;5,87
No	68 (66%)	35 (34%)		1		1	
Antibioterapia previa			0,43				
Sí	54 (60%)	36 (40%)		1,394	0,61;3,21		
No	23 (67,6%)	11 (36,4%)		1			

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Tabla 43. Modelo de regresión logística ajustando distress respiratorio y trasfusión de hemoderivados.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Distress respiratorio perinatal	,447	,400	,264	1,564	,714	3,426
Trasfusión hemoderivados	,755	,518	,145	2,128	,771	5,870
Constante	-,850	,271	,002	,428		

R^2 de Cox Y Snell= 0,04

– **variables analíticas:**

Los parámetros analíticos a lo largo del seguimiento según la necesidad final de tratamiento médico o quirúrgico se muestran en la **tabla X**.

El análisis bivariado entre los diferentes parámetros estudiados y la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico muestra que existen diferencias estadísticamente significativas en las variables **glucemia** (OR crudo 1,02; IC = 1,014;1,038), **creatinina** (OR= 17,3; IC= 2,78;107,43), **proteínas** (OR crudo= 0,37; IC=0,197;0,713), **plaquetas** (OR crudo=1; IC=1,0;1,0), **neutrófilos** (OR crudo= 1,02; 1,0;1,045) y **pH** (OR crudo=0,02; IC= 0,00;0,525).

Los pacientes que han requerido tratamiento quirúrgico tienen al diagnóstico del cuadro la creatinina y la glucemia más elevadas, las proteínas más bajas y las plaquetas más bajas.

A su vez el recuento de neutrófilos es superior y el pH es inferior.

La PCR se encuentra en el límite de la significación estadística (OR crudo = 1,1; IC= 0,97; 1,24) y lo consideramos un valor clínicamente relevante. La PCR se encuentra más elevada en aquellos pacientes que precisan tratamiento quirúrgico (3,32 vs 1,79).

Tras ajustar por variables estadísticamente significativas y clínicamente relevantes (*glucemia, creatinina, proteínas, plaquetas, PCR y neutrófilos*) en el modelo de regresión múltiple (tabla X) objetivamos que las variables asociadas a mayor probabilidad de tratamiento quirúrgico son la **glucemia, la creatinina y las proteínas al diagnóstico**.

Los mayores valores de creatinina y glucemia incrementan el riesgo de tratamiento quirúrgico y los valores de proteínas al diagnóstico más elevadas, lo disminuyen.

Tabla 44. Variables analíticas según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

Parámetros analíticos	Médico		Quirúrgico		P	OR crudo	95% IC	OR ajustado	95% CI
	N	Media±DT	n	Media±DT					
	Tipo de tratamiento								
Datos analíticos									
Parámetros generales									
Glucemia (mg/dL)	71	82.859±29.89	37	139.89±71.99	0,000	1,02	1,014;1,038	1,031	1,004;1,058
Creatinina (mg/dL)	68	0,54±0,22	38	0,78±0,48;	0,002	17,3	2,78;107,43	1307,684	2,628;650789
Sodio (mEq/L)	72	137,52±3,9	41	135,78±5,9	0,091	0,93	0,86;1,01		
Hematocrito (%)	74	41,84±8,82	45	42,93±10,43	0,57	1,01	0,97;105		
Hemoglobina (g/dL)	72	14,36±2,89	44	14,51±3,76	0,81	1,01	0,90;114		
Potasio (mEq/L)	70	4,92±0,83	40	4,98±0,81	0,68	1,1	0,69;1,78		
Proteínas (mg/dL)	66	4,8±0,76	32	4,2±0,78;	0,003	0,37	0,197;0,713	0,177	0,041;0,774
Plaquetas (10x^9)	72	333793,05±168295,5	44	224340±153598;	0,001	1,0	1,0;1,0	1	1-1
Parámetros infecciosos									
Leucocitos(10x^9)	73	10713,74±4817,26	44	8577,5±8031	0,08	1,0	1,0;1,0		
Neutrofilos (%)	74	46,7±16,9;	45	59,8±46,7	0,045	1,02	1,0;1,045	1,013	0,967;1,062
Linfocitos (%)	66	34,91±15,06	41	30,34±17,57	0,16	0,98	0,96;1,007		
pH	65	7,36±0,08;	34	7,31±0,08;	0,028	0,02	0,00;0,525		
Reactantes de fase aguda									
PCR	47	1,79±3,90;	30	3,32±4,15;	0,123	1,1	0,974;1,241	1,294	0,929;1,803
Procalcitonina	5	4,14±4,10	5	4,07±4,47	0,98	0,99	0,72;1,37		

OR Crudo: análisis bivariado

OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Inicialmente ajustamos por todas las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado (**Glucemia, creatinina, proteínas, plaquetas, neutrófilos, y pH**) pero este modelo de regresión logística se hace ineficiente por los valores de pH al diagnóstico así que lo sustituimos por una variable clínicamente relevante.

Tabla 45. Modelo de regresión logística ajustando por glucemia, creatinina, proteínas, plaquetas, neutrófilos y pH.

	B	E.T.	P	OR	I.C. 95% OR	
					Inferior	Superior
Glucemia	,033	,012	,005	1,034	1,010	1,058
Creatinina	4,478	2,034	,028	88,046	1,636	4739,087
Proteínas	-1,783	,720	,013	,168	,041	,690
Plaquetas	,000	,000	,230	1,000	1,000	1,000
Neutrófilos	,064	,027	,017	1,066	1,012	1,124
pH	11,560	5,449	,034	104836,995	2,410	4560095929,853
Constante	-86,295	39,651	,030	,000		

R de Cox y Snell 0,43

Tabla 46. Modelo de regresión logística ajustando por glucemia, creatinina, neutrófilos, proteínas, plaquetas y PCR (sustituimos pH estadísticamente significativo por PCR clínicamente relevante y en el límite de la significación estadística).

	B	E.T.	P	OR	I.C. 95% OR	
					Inferior	Superior
Glucemia	,030	,013	,023	1,031	1,004	1,058
Creatinina	7,176	3,168	,024	1307,684	2,628	650789,425
Neutrófilos	,013	,024	,576	1,013	,967	1,062
Proteínas	-1,729	,751	,021	,177	,041	,774
Plaquetas	,000	,000	,607	1,000	1,000	1,000
PCR	,258	,169	,127	1,294	,929	1,803
Constante	-1,894	3,336	,570	,151		

R² de Cox y Snell=0,46

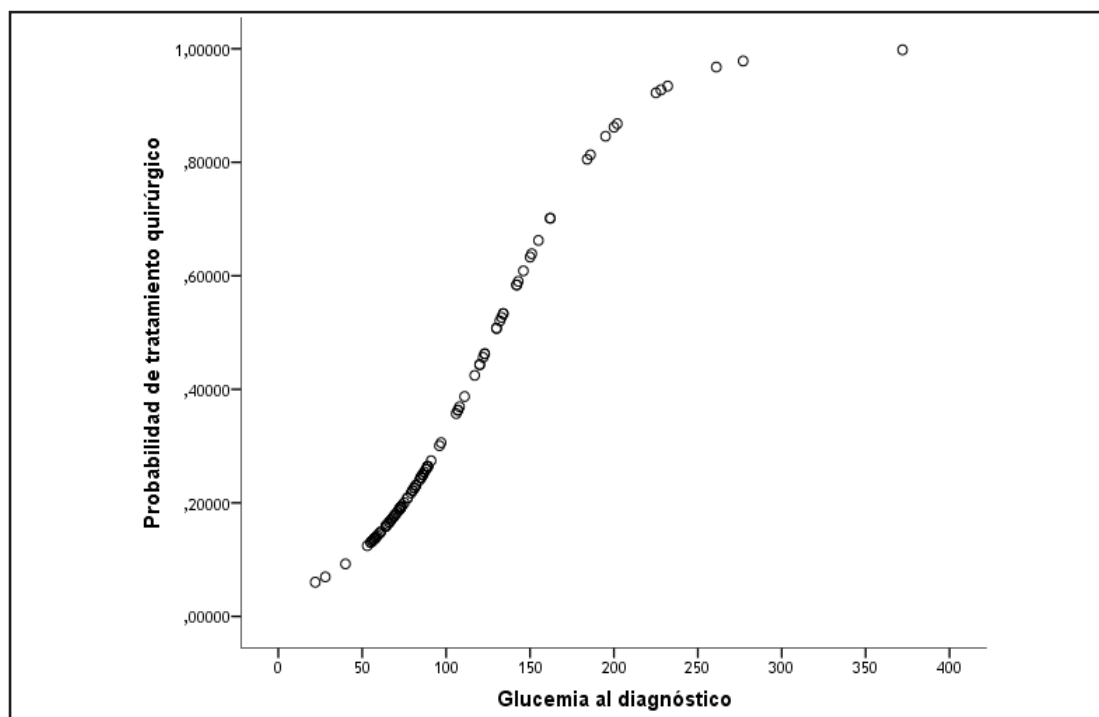
Modelo combinando ambos parámetros pH Y PCR.

Tabla 47. Modelo de regresión logística ajustando por creatinina, proteínas, plaquetas, pH, PCR y neutrófilos.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Creatinina	9,532	3,859	,014	13793,990	7,154	26597794,135
Proteínas	2,041	,848	,016	,130	,025	,685
Plaquetas	,000	,000	,354	1,000	1,000	1,000
pH	,915	7,125	,898	2,496	,000	2899001,408
PCR	,114	,160	,474	1,121	,820	1,534
Neutrófilos	,025	,029	,386	1,025	,969	1,085
Constante	4,558	51,453	,929	,010		

R² de Cox Y Snell= 0,46

Figura 35. Probabilidad de tratamiento quirúrgico según glucemia al diagnóstico.



– **Variables clínicas y de exploración física.**

En el análisis bivariado, las manifestaciones clínicas relacionadas con la necesidad de tratamiento quirúrgico han sido, **el dolor, y la coagulopatía** al diagnóstico.

Tras ajustar por un modelo multivariado teniendo en cuenta variables significativas y clínicamente relevantes: *presencia de residuo gástrico, eritema abdominal, empastamiento abdominal, dolor abdominal y presencia de coagulopatía al momento del diagnóstico* objetivamos que las variables que se asocian a tratamiento quirúrgico son el **dolor y la coagulopatía**.

La presencia de dolor incrementa la probabilidad de tratamiento quirúrgico (OR=3,03) así como la presencia de coagulopatía (OR= 7,8).

Tabla 48. Manifestaciones clínicas según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

	Tipo de tratamiento		p	OR crudo	95%IC	OR ajustado	95% IC
	Medico	Quirúrgico					
Datos clínicos							
Fiebre al diagnóstico			0,474				
Si	29/50 (58%)	21/50 (42%)		1,31	0,626-2,739		
No	47/73 (64,4%)	26/73 (35,6)		1			
Residuo gástrico al diagnóstico			0,052				
Si	44/80 (55%)	36/80 (45%)		2,23	0,98-5,063	2,16	0,73-6,4
No	30/41 (73,2%)	11/41 (26,8%)		1		1	
Vómitos al diagnóstico			0,845				
Si	12/19 (63,2%)	7/19 (36,8%)		0,904	0,33-2,49		
No	62/102 (60,8%)	40/102 (39,2%)		1			
Rectorragia al diagnóstico			0,86				
Si	74/120 (61,7%)	46/120 (38,3%)		1,24	0,11-14,10		
No	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)		1			
Apnea al diagnóstico			0,6				
Si	24/41 (58,5%)	17/41 (41,5%)		1,23	0,57-2,64		
No	52/82 (63,4%)	30/82 (36,6%)		1			
Exploración física							
Letargo al diagnóstico			0,487				
Si	37/63(58,7%)	26/63 (41,3%)		1,30	0,620-2,72		
No	37/57 (64,9%)	20/57 (35,1%)		1			
Irritabilidad al diagnóstico			0,611				
Si	9/15 (60%)	6/15 (40%)		0,73	0,221-2,42		
No	22/42 (52,4%)	20/42 (47,6%)		1			
Distensión abdominal diagnóstico			-				
Si	76/123 (61,8%)	47/123 (38,2%)		-	-		
No	-	-					
Eritema al diagnóstico			0,852				
Si	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)		0,79	0,07-9,00	0,69	0,04-10,9
No	73/119 (61,3%)	46/119 (38,7%)		1		1	
Empastamiento abdominal al diagnóstico			0,257				
Si	4/9 (44,4%)	5/9 (55,6%)		2,11	0,54-8,31	0,97	0,16-6,0
No	71/113 (62,8%)	42/113 (37,2%)		1		1	

Masa abdominal al diagnóstico			0,259				
Si	2/2 (100%)	0/2 (0%)	-	-			
No	73/120 (60,8%)	47/120 (39,2%)					
Dolor al diagnóstico			0,03				
Si	20/55 (44,4%)	25/45 (55,6%)	3,12	1,45-6,37	3,0	1,1-8,2	
No	55/77 (71,4%)	22/77 (28,6%)	1		1		
Otros datos							
Frecuencia cardiaca al diagnóstico	146,34±16,3	148,6±18,73	0,542	1,000	0,98-1,03		
Coagulopatía al diagnóstico			0,00				
Si	14/42 (33,3%)	28/42(66,7%)	8,09	3,56-22,27	7,8	3,0-20,5	
No	49/60 (81,7%)	11/60 (18,3%)	1		1		

OR Crudo: análisis bivariado

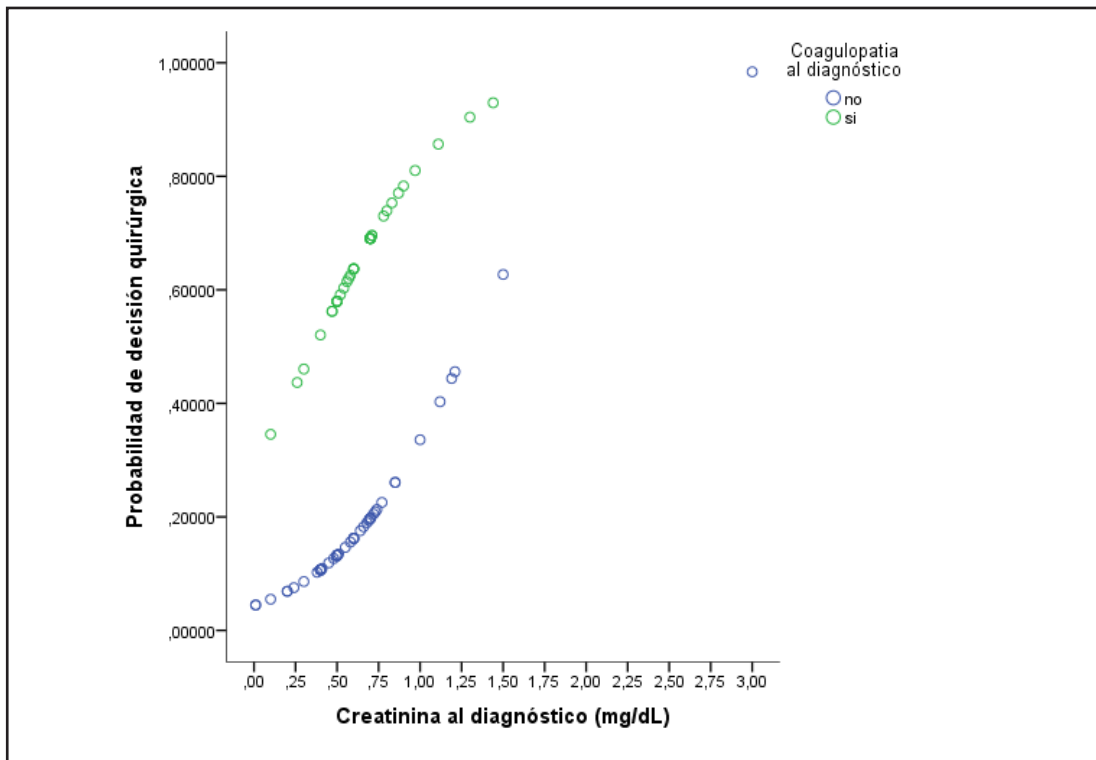
OR Ajustado: análisis multivariado de regresión logística

Tabla 49. Modelo de regresión logística ajustando por presencia de residuo gástrico, eritema, empastamiento abdominal, dolor y coagulopatía.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Residuo gástrico	,770	,552	,163	2,160	,733	6,372
Eritema al diagnóstico	-,373	1,412	,791	,688	,043	10,951
Empastamiento abdominal	-,024	,927	,979	,976	,158	6,010
Dolor al diagnóstico	1,107	,509	,029	3,027	1,117	8,201
Coagulopatía diagnóstica	2,055	,492	,000	7,809	2,974	20,501
Constante	-2,400	,575	,000	,091		

R² de Cox y Snell =0,27

Figura 36. Probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico según la presencia de coagulopatía al diagnóstico y los valores de creatinina al diagnóstico.



– **Variables radiológicas:**

En el análisis bivariado las variables radiológicas asociadas a tratamiento quirúrgico son la presencia de **asa fija al diagnóstico y la presencia de gas portal.**

La presencia de asa fija incrementa la probabilidad de tratamiento quirúrgico así como la presencia de gas portal. Aunque no se objetivan diferencias estadísticamente significativas los pacientes con neumoperitoneo tienen mayor probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico (75% vs 37,5%).

Tabla 50. Hallazgos radiológicos según tipo de tratamiento. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística.

Parámetros radiológicos	Tipo de tratamiento		P	OR	95% IC	OR ajustado	95% IC
	Médico	Quirúrgico					
	n (%)	n(%)					
Dilatación asas							
No	0 (0%)	1 (100%)	0,20	-			
Sí	77 (62,6%)	46 (37,4%)		-	-		
Asa fija							
No	77 (64,1%)	43 (35,8%)	0,00	-		-	
Sí	0 (0%)	4 (100%)		-	-		
Ausencia gas							
No	70 (60,8%)	45 (39,2%)	0,31	1			
Sí	7 (7,8%)	2 (2,2%)		0,44	0,088;2,236		
Ileo							
No	68 (63,5%)	39 (36,5%)	0,40	1		1	
Sí	9 (5,2%)	8 (4,7%)		1,55	0,55;4,34	1,8	0,6;5,1
Líquido libre (ascitis)							
No	75 (61,9%)	46 (38,1%)	0,87				
Sí	2 (6,7%)	1 (3,3%)		0,815	0,072;9,245		
Neumatosis							
No	42 (60%)	28 (40%)	0,58	1			
Sí	35 (64,8%)	19 (35,2%)		0,81	0,39;1,69		
Neumoperitoneo							
No	76 (63,3%)	44 (36,6%)	0,12	1		1	
Sí	1 (2,5%)	3 (7,5%)		5,18	0,52;51,3	5,3	0,5;53,3
Gas portal							
No	77 (55,8%)	45 (44,2%)	0,04	-			
Sí	0 (0%)	2 (100%)		-	-		

Tras ajustar en el modelo multivariado teniendo en cuenta variables significativas y clínicamente relevantes (*asa fija, gas portal, neumoperitoneo e ileo al diagnóstico*) la única variable próxima a la significación estadística es la presencia de neumoperitoneo, ya que la presencia de asa fija y el gas portal no presentan casos en alguna de las casillas y el modelo de regresión se hace ineficiente.

Si ajustamos solo por ileo al diagnóstico y neumoperitoneo obtenemos un modelo de regresión más eficaz pero menos predictivo.

Tabla 51. Modelo de regresión logística ajustando por neumoperitoneo e ileo al diagnóstico.

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Neumoperitoneo	1,735	1,173	,139	5,667	,569	56,461
Ileo	,636	,541	,240	1,889	,654	5,452
Constante	-,636	,206	,002	,529		

R^2 de Cox Y Snell= 0,03

MODELO COMBINADO FINAL:

Finalmente se realiza un modelo de regresión logística combinando diferentes variables clínicamente relevantes y estadísticamente significativas obtenidas en el análisis realizado por bloques previamente. Así mediante la combinación de estos parámetros obtendremos variables independientes predictoras de requerimiento quirúrgico en nuestra muestra de pacientes.

Tabla 52. Modelo de regresión logística ajustando por variables perinatales (distress respiratorio y transfusión de hemoderivados), manifestaciones clínicas (dolor), y analíticas (glucemia, creatinina, neutrófilos, coagulopatía y proteínas).

	B	E.T.	p	OR	I.C. 95% para OR	
					Inferior	Superior
Distress respiratorio	1,931	,874	,027	6,896	1,244	38,236
Transfusión hemoderivados	-,769	1,147	,502	,463	,049	4,384
Glucemia	,016	,007	,028	1,017	1,002	1,032
Creatinina	2,869	1,531	,061	17,614	,877	353,773
Neutrófilos	,039	,020	,047	1,040	1,001	1,081
Proteínas	-,588	,511	,249	,555	,204	1,511
Dolor	,857	,784	,274	2,357	,507	10,951
Coagulopatía	1,666	,823	,043	5,289	1,054	26,531
Constante	-6,070	2,917	,037	,002		

R^2 de Cox Y Snell=0,46

En nuestra serie hemos objetivado que las variables con efecto independiente para predecir la decisión quirúrgica después de tener en cuenta variables sociodemográficas, gestacionales, prenatales, perinatales, analíticas, clínicas y de exploración física y radiológicas son las variables **distress respiratorio perinatal, glucemia, neutrófilos y coagulopatía al diagnóstico.**

Tabla 53. Modelos de regresión de los diferentes apartados ajustando por diferentes variables y modelo final de regresión.

VARIABLES	DEMOGRÁFICAS, GESTACIONALES, PERINATALES Y PERIPARTO	PERINATALES	ANALÍTICAS	CLÍNICAS	RADIOLOGICAS	FINAL COMBINADO
	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
Embarazo único vs múltiple	1,812 (0,602-5,45)					
Tipo de gestación, espontánea vs artificial	1,715 (0,53-5,52)					
Parto instrumentado	14,26 (2,06-98,49)					
Edad materna (años)	1,02 (0,95-1,09)					
Apgar al primer minuto	1,03 (0,8-1,34)					
Peso al nacimiento (mg)	1,0 (0,99-1,0)					
Edad gestacional (semanas)	0,95 (0,78-1,15)					
Distress respiratorio		1,56 (0,71-3,42)				6,896(1,244-38,23)
Trasfusión hemoderivados		2,13 (0,77-5,9)				0,463 (0,049-4,384)
Creatinina (mg/dL)			13794 (7,1-26597794)			17,6 (0,877-353-77)
Proteínas (g/dL)			0,13 (0,2-0,68)			0,55 (0,204-1,511)
Plaquetas(x10 ⁹ /L)			1 (1-1)			
pH			2,5 (0-2899001)			
PCR			1,1(0,82-0,97)			
Neutrófilos (%)			1,02 (0,97-1,08)			1,040 (1,001-1,081)
Glucosa mg/dL						1,017 (1,002-1,032)

Residuo gástrico	2,16 (0,73-6,4)				
Eritema	0,68 (0,04-10,95)				
Empastamiento abdominal	0,98 (0,16-6,01)				2.357 (0.507-10.951)
Dolor	3,03 (1,1-8,2)				5.289 (1.054-26.53)
Coagulopatía	7,8 (2,9-20,5)				
Neumoperitoneo					5,7 (0,569-56,46)
Ileo					1,8 (0,65-5,45)
R ²	0,11	0,04	0,46	0,27	0,03
					0,46

8. DISCUSION

8.1. Características generales de la muestra estudiada

Entre febrero de 2003 y marzo de 2015 se revisaron 124 pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante que cumplen criterios de inclusión en el estudio.

– Antecedentes prenatales:

Han tenido antecedentes de gestación artificial mediante técnicas de reproducción asistida el 16.1% de nuestros pacientes.

Las técnicas de reproducción asistida se relacionan con un aumento de nacimientos prematuros y de bajo peso, lo cual está definido como factor de riesgo para el desarrollo de ECN.

La mediana de la edad materna ha sido de 32 años.

A lo largo del periodo de estudio se ha producido un progresivo y significativo aumento de la edad materna, desde el periodo 2003-2006, que presentaban una media de edad de 30.69 ± 6.3 años, vs 34.09 ± 5.5 años del periodo 2011-2015.

Este aumento de la edad materna ha sido publicado recientemente por Boo et al (239) como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECN.

– Características sociodemográficas, gestacionales, y perinatales:

La revolución de los cuidados neonatales acontecida en las últimas décadas ha provocado un aumento de la supervivencia de los prematuros extremos que previamente no sobrevivían.

Esto conlleva a su vez el descenso de la edad gestacional establecida como límite de la viabilidad, situándose en la mayor parte de los países desarrollados en torno a las 24 semanas de edad gestacional.

La supervivencia de prematuros extremos ha aumentado la población en riesgo de desarrollo de ECN ya que uno de los factores más claramente establecidos para el desarrollo de la misma es la prematuridad.

A su vez la inmadurez intestinal, uno de los factores determinantes en la etiopatogenia de la enfermedad está directamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacimiento.

La mediana de edad gestacional de nuestra serie de casos se sitúa en 33 semanas y el peso al nacimiento en 1780 mg. La mayoría de las publicaciones al respecto presentan medias de edad gestacional y peso al nacimiento inferiores a nuestra serie, si bien es cierto que muchas de estas publicaciones se centran en pacientes con ECN prematuros extremos o

de muy bajo peso y otras por el contrario en el desarrollo de esta entidad en pacientes a término o prematuros tardíos (25).

En este trabajo se incluyen neonatos afectados de ECN de cualquier peso y edad gestacional al nacimiento. Así aunque la ECN no es característica de neonatos a término pretendemos que nuestra muestra de pacientes represente todo el abanico de pacientes potencialmente afectados por esta entidad en la práctica clínica.

En el trabajo presentado por Sharma (112) la edad gestacional es de 30 semanas y el peso al nacimiento de 1500 gramos, resultados similares a los presentados en nuestro estudio. En este trabajo incluían a todos los pacientes afectados de ECN en su serie sin centrarse en una u otra franja de edad gestacional.

En otra publicación reciente del 2015 Bracho-Blachet(240) presenta una edad gestacional media de su serie de 35 semanas en 105 pacientes incluidos en su estudio, como en el anterior descrito y en nuestro trabajo se incluyen todos los pacientes diagnosticados de ECN de manera global.

En nuestro estudio, un total de 45 neonatos presentan una edad gestacional al nacimiento superior a 34 semanas, lo que constituye un 36% del total de casos analizados, elevado respecto a otras series, que presentan tasas en torno al 10-15% de pacientes con enterocolitis en pacientes a término o pretérmino tardíos (113) y más similar al trabajo presentado por Lee con tasas de hasta el 35% (26) .

Existe en nuestra muestra de pacientes un predominio del sexo masculino 62,1 vs 37,9 de acuerdo a lo publicado en la literatura (35).

La media de debut de la enfermedad de nuestros pacientes es de 10 días y en correlación con los estudios previos más tardía a más prematuridad (29).

– **Antecedentes perinatales:**

Entre los antecedentes perinatales a destacar, aquellos indicativos de hipoxia perinatal o factores de riesgo para una anormal colonización bacteriana intestinal, han sido descritos en la literatura como de riesgo para el desarrollo de esta entidad.

Entre ellos destacan en nuestra serie de casos la presencia de episodios perinatales de apnea, presentes en el 33% de nuestros pacientes (33), el 47,6% presentó distress respiratorio perinatal (123), el 33% antecedentes de haber requerido ventilación asistida (241), y el 5,6% antecedentes de corioamnionitis materna (51).

Cabe destacar a su vez que el 60% de los pacientes de nuestra serie presentaban parto por vía vaginal y niveles de Apgar al minuto 5, bajos media de 8,3. Ambos factores están descritos en la literatura como factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de ECN (55, 123).

En cuanto a la cateterización umbilical, tanto arterial como venosa, como factor de riesgo descrito en la literatura (153, 240, 242), cabe destacar que en nuestra serie de casos el 52% de nuestros pacientes habían sido portadores de un tutor umbilical. A este respecto es importante mencionar un reciente estudio de 2017 en el que analizan la mal posición venosa de este catéter a nivel portal o de ductus venoso, como un importante factor de riesgo de desarrollo de ECN (78).

– **Anomalías asociadas:**

En nuestra serie de casos 27 pacientes presentaban anomalías congénitas asociadas lo que supone un 21,7% del total de pacientes.

Entre estas la más frecuente es el ductus arterioso persistente, presente en 13 pacientes, lo que supone un 10,5% del total de casos. Este porcentaje es más bajo en relación a otros estudios recientemente publicados que presentan tasas que oscilan entre el 30-40% y podría justificarse por una mayor edad gestacional media en nuestra serie de casos ya que el DAP es un patología ligada a la prematuridad.

– **Manifestaciones clínicas:**

En cuanto a la sintomatología presentada por los pacientes de nuestra serie la manifestación clínica más frecuente ha sido la distensión abdominal, seguida de sangre en heces, ya sea micro o macroscópica y presencia de residuo gástrico en concordancia con lo publicado en diversos estudios (133, 240, 243).

– **Manifestaciones analíticas:**

Nuestros pacientes presentan como datos a destacar al diagnóstico, valores elevados de glucemia plasmática. Prequirúrgicamente se muestran trombopénicos y acidóticos. La PCR prequirúrgica se muestra más elevada. Todos estos hallazgos son consistentes con la literatura publicada al respecto.

Los parámetros analíticos por sí solos no son adecuados para predecir la progresión de la enfermedad o para la toma de decisiones quirúrgicas, es por ello que se han desarrollado múltiples estudios en las últimas décadas para la identificación de biomarcadores que pretenden optimizar la identificación de esta progresión. Estos biomarcadores se han identificado en plasma, heces, orina, y saliva de pacientes afectados por esta entidad y desarrollados más adelante en los nuevos horizontes de ECN.

– **Hallazgos radiológicos**

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son la dilatación de asas intestinales al diagnóstico 99,2% y previa a la intervención quirúrgica 93,6% y la neumatosis pre intervención presente en el 64% de los pacientes tratados quirúrgicamente.

La neumatosis al diagnóstico está presente en el 43,5% de los casos de la serie y es el hallazgo patognomónico de esta entidad.

El gas portal es un hallazgo poco frecuente en nuestra serie, registrado en el 1,6% de los pacientes al diagnóstico y en el 15,2% de los casos previo a la intervención quirúrgica. Estos porcentajes son similares a lo publicado en la literatura (244, 245).

El neumoperitoneo está presente al momento del diagnóstico en tan solo el 3,2% de los pacientes y de manera prequirúrgica asciende al 21,7%. Este hallazgo es consistente con las series publicadas (246). Cabe destacar en estos hallazgos la importancia de la exclusión de perforación intestinal focal cuadro de debut súbito con hallazgo de neumoperitoneo pero con etiopatogenia diferente a la ECN como hemos explicado previamente en la introducción de nuestro estudio.

Duke publicó recientemente un estudio de pronóstico de severidad de esta entidad basado en hallazgos radiológicos. En el puntúa estos hallazgos desde "0" patrón intestinal normal hasta "10" neumoperitoneo. Con este score afirma que la posibilidad de necesitar tratamiento quirúrgico aumenta con cada punto de su escala (247) y hace referencia a la importancia de los hallazgos radiológicos en el diagnóstico y la progresión de esta entidad.

– **Manejo terapéutico y hallazgos intraoperatorios:**

El 38% de los pacientes han requerido tratamiento quirúrgico. De estos los procedimientos realizados han sido:

*Laparotomía, resección y anastomosis 2,1%.

*Laparotomía, exploración de cavidad abdominal, lavado peritoneal con suero salino fisiológico caliente y colocación de drenaje 32%.

*Laparotomía, resección y derivación intestinal 66%.

A pesar de la gran variabilidad de técnicas quirúrgicas descritas para el tratamiento de la ECN nuestros porcentajes de tratamiento quirúrgico según las diferentes técnicas empleadas son similares a los publicados en la literatura (248).

En los pacientes tratados quirúrgicamente encontramos necrosis intestinal en el 60%, perforación intestinal única en el 32% y perforación intestinal multifocal en el 25% de los casos.

Globalmente en la serie de casos el 12,1% han presentado perforación intestinal y perforación intestinal multifocal el 9,6%.

La posibilidad de presentar hemorragia hepática intraoperatoria está aumentada dado que frecuentemente estos pacientes presentan marcada trombocitopenia y alteraciones en la coagulación de mayor relevancia en los pacientes quirúrgicos. En nuestra serie de casos esta complicación intraoperatoria se presentó en uno de nuestros pacientes, debido a un traumatismo quirúrgico sobre la cápsula hepática, representando esta complicación un 0,8% del total de casos y siendo una tasa baja en comparación con el 6% publicado (232, 249).

– **Eventos en el seguimiento:**

Entre las complicaciones derivadas de esta entidad podemos encontrarnos aquellas directamente relacionadas con las intervenciones quirúrgicas en la enterocolitis necrotizante:

* dehiscencia de sutura en el caso de realizar una anatomosis primaria, necrosis del estoma, prolapso, retracción o estenosis del mismo, infección de herida quirúrgica, eventración, etc.

y aquellas derivadas de la enfermedad:

*perforación intestinal postoperatoria, abscesos intraabdominales, fistulas enterocutáneas, estenosis intestinal.

La frecuencia de estos efectos adversos es variable y oscila entre un 42% y un 68% para las complicaciones derivadas del estoma, en torno a un 5,3% en el caso de abscesos intraabdominales y un 7,9% para las dehiscencias de pared abdominal (250, 251).

Las estenosis intestinales ocurren entre un 9 y un 36% de los casos de ECN (228). En nuestra serie hemos detectado en el seguimiento una tasa de estenosis intestinal postenterocolitis del 6,5%, una tasa baja en relación a la casuística publicada.

Las estenosis intestinales pueden aparecer en pacientes tratados medicamente, o en aquellos que han requerido intervención quirúrgica y su presencia no está relacionada con la severidad de la enterocolitis.

Cabe destacar que diversos autores señalan que estas estenosis aparecen con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento médico de la ECN. La mayoría de estas estenosis ocurren en el colon y su presencia en diferentes lugares a lo largo del tracto gastrointestinal no es infrecuente (252). Habitualmente se diagnostican en las semanas siguientes tras el episodio agudo en los casos de manejo médico, aunque se han descrito casos de debut tardío pasados el año y medio de edad, o se diagnostican en el enema opaco previo al cierre del estoma en los casos quirúrgicos.

Nuestros pacientes han presentado perforación intestinal en el seguimiento postoperatorio inicial en un 8,9%.

La mortalidad de esta cohorte es del 11,3%.

Entre las comorbilidades asociadas a esta entidad cabe destacar por su especial gravedad el Síndrome de Intestino Corto debido a resecciones intestinales extensas. En nuestra serie de casos tan solo uno de nuestros pacientes presentó esta complicación 0,8% siendo una tasa baja en relación con el 8% publicada por Rikketts (253) y requirió de un trasplante multiorgánico en otro centro para su tratamiento.

8.2. Mortalidad

– Variables predictoras de mortalidad.

Tras revisión de la literatura publicada al respecto, la mayoría de los autores registran una tasa de mortalidad estable en los últimos años (21, 115, 123, 254, 255).

En 2014 un estudio realizado en 17.159 casos de ECN se registró una tasa de mortalidad global del 28% (256).

Otros estudios sin embargo presentan tasas algo más bajas como el de Clark publicado en 2012 (34). En este estudio se analizan factores asociados a mortalidad en pacientes con ECN en una cohorte de 5.594 pacientes que sobrevivieron a esta entidad y 1.505 que fallecieron a causa de la misma. Su tasa de mortalidad fue del 16,5%.

La tasa de mortalidad global de nuestra serie de casos se sitúa en el 11,3% un porcentaje bajo en relación a la casuística publicada.

La mayor parte de las publicaciones estiman que la mortalidad asociada a ECN se mantiene estable a pesar de la mejoría de los cuidados perinatales debido a unas características diferentes del paciente afectado en la actualidad, más prematuro y por tanto con mayor comorbilidad (21, 26, 122).

Las variables asociadas a mortalidad **más frecuentemente identificadas** en la literatura son *el bajo peso al nacimiento, la prematuridad extrema y la afectación intestinal extensa* (34, 254).

Otros factores descritos asociados a mortalidad traducen la gravedad del paciente como son la presencia de *sepsis*, *fallo respiratorio*, *acidosis metabólica*, *trombocitopenia* y *coagulación intravascular diseminada e hipotensión y shock* (33, 257, 258).

Cabe destacar un estudio publicado en 2017 por Li et al que clasifica pacientes a término con diagnóstico de ECN en función de los días de debut del cuadro de ECN y refiere que los factores de riesgo de mortalidad difieren entre los pacientes que presentan un debut precoz y tardío. Así los que presentan un debut precoz clínicamente presentan fallo renal y peritonitis mientras que aquellos de debut más tardío presentan fallo respiratorio y peritonitis (259). Este estudio es otra muestra más de la gran variabilidad de factores implicados en la mortalidad asociada a ECN.

En nuestro estudio y por tanto coincidente con la literatura anteriormente mencionada hemos encontrado en el análisis bivariado, que **la edad gestacional** es significativamente menor en los que han fallecido que en los que no han fallecido ($28,2\pm 3,9$ semanas de gestación vs $33,6\pm 3,8$ semanas) al igual que el **peso al nacimiento**, significativamente menor en los que han fallecido frente a los que no han fallecido ($1076,4\pm 651,6$ gramos vs $1976,3\pm 760,1$ gramos).

El aumento de la mortalidad en relación a la prematuridad del paciente con enterocolitis necrotizante fue publicado en un trabajo retrospectivo sobre 71.808 pacientes prematuros realizado en 2009 por Fitzgibbons y su equipo(260). En este estudio multicéntrico que incluye más de 500 hospitales se expresa mortalidad según categoría de peso con las siguientes tasas:

- peso entre 501 a 750 gramos 42% de mortalidad.
- peso entre 751 a 1000 gramos 29% de mortalidad.
- peso entre 1001 a 1250 gramos 21% de mortalidad.
- peso entre 1251 a 1500 gramos 16% de mortalidad.

La limitación de este estudio es que solo incluye prematuros de muy bajo peso y entre ellos analiza la mortalidad de aquellos afectados de ECN, excluyendo por tanto un importante subgrupo de pacientes.

En nuestro estudio hemos realizado un análisis similar de mortalidad por categorías encontrando los siguientes resultados:

- peso < menor de 1000 gramos: 50% de mortalidad.
- peso entre 1001-1499 gramos: 5,5% de mortalidad.
- peso entre 1500-2500 gramos: 1,6% mortalidad.
- peso mayor de 2500 gramos: 5,3% de mortalidad.

En las siguientes variables aunque no hemos encontrado diferencias significativa si hemos encontrado diferencias clínicamente relevantes como en el tipo de embarazo, en el que objetivamos que en los embarazos múltiples la mortalidad es mayor que en los únicos 18,2% vs 9,8%.

En nuestra serie de casos la edad al diagnóstico es discretamente mayor aunque no significativa en los fallecidos que en los no fallecidos ($12,7 \pm 11,1$ **días de vida** vs $9,8 \pm 8,9$ días) y esto es coincidente con la literatura (261) y con el hecho de que a mayor prematuridad mayor tiempo transcurrido entre el nacimiento y el debut de la ECN.

En cuanto a la administración de corticoides preparto, la mortalidad por enterocolitis necrotizante en el seguimiento es claramente mayor en los que los han recibido frente a los que no los han recibido 18% vs 6,8%. Esto a su vez es coincidente con la literatura publicada al respecto, en la que describen como los corticoides pueden provocar adelgazamiento de la pared intestinal y relacionan esta exposición antenatal con un aumento de la incidencia de ECN (123, 262).

En dicho análisis bivariado se objetiva que están asociados a la mortalidad la presencia de **distress respiratorio perinatal** (OR= 8,043), la **bradicardia periparto** (OR= 6,386), la **administración de surfactante** (OR=10,595), la **ventilación mecánica** (OR=9,778), la realización de **cateterización umbilical** (OR=14,5) y la **trasfusión de hemoderivados** (OR=6,857). Todos estos factores asociados a mortalidad en nuestro estudio son consistentes con las publicaciones sobre mortalidad y enterocolitis (32, 34).

En cuanto a las variables analíticas asociadas a mortalidad se objetiva que las variables asociadas en nuestro estudio son el **hematocrito al diagnóstico** (OR=0,91), la **hemoglobina al diagnóstico** (OR= 0,7), las **proteínas al diagnóstico** (OR= 0,53), las **plaquetas al diagnóstico** (OR=1), el **pH al diagnóstico** (OR=0,00), el **pH prequirúrgico** (OR=0,01) y la **PCR al diagnóstico** (OR=1,168).

Los mayores valores de estas variables presentan un efecto protector, salvo los valores de la PCR cuyo aumento se asocia a mortalidad en el seguimiento.

La presencia de **coagulopatía** en nuestra muestra de pacientes multiplica por 18 la probabilidad de muerte y es un factor de riesgo claramente establecido en la literatura (33, 240).

En cuanto a los hallazgos de la exploración física en nuestra serie de casos el **empastamiento abdominal** al diagnóstico multiplica por 7 la probabilidad de muerte.

De todos los parámetros radiológicos estudiados aquellos que se asocian con mortalidad en el seguimiento son el **neumoperitoneo y líquido libre peritoneal al diagnóstico (ascitis, silencio abdominal)**. Estos hallazgos son consistentes con la literatura al respecto (240).

En nuestra serie de casos ni la extensión de la enfermedad, ni la perforación intestinal **única ni focal**, se asociaron de forma significativa con la mortalidad a diferencia de otros artículos publicados en los que identifican la extensión de la enfermedad como una variable asociada a mortalidad (240, 248, 254). Esto puede deberse en nuestra serie a que solo uno de nuestros pacientes presentó "*NEC totalis*" y posteriormente requirió trasplante multivisceral para el tratamiento de su síndrome de intestino corto secundario. Actualmente este paciente continúa en seguimiento en el centro hospitalario al que fue referido.

– Variables predictoras de mortalidad:

La mayor parte de los estudios publicados y revisados para realizar la discusión de nuestro trabajo son estudios en los que solo calculan el análisis bivariado es decir la "p" la asociación o no entre mortalidad y cada variable de manera aislada. En nuestro caso el realizar un

análisis multivariado de regresión logística nos permite identificar variables predictoras de mortalidad ajustando por variables de confusión.

Tras realizar un análisis multivariado de regresión logística nuestro estudio pone de manifiesto que las variables asociadas a mortalidad han sido el **Apgar al minuto OR=0,32, la presencia de apnea OR=179 y coagulopatía OR= 69,6 y el valor de las proteínas al diagnóstico OR= 0,083.**

En un modelo de regresión múltiple estimado por el método de mínimos cuadrados, el coeficiente R^2 representa la bondad de ajuste. En nuestro estudio utilizamos el R^2 de Cox y Snell cuyo valor es 1 cuando el modelo explica el 100% de los casos. La R^2 de nuestro modelo es de 0,46 lo que significa que el 46% de la variabilidad en la mortalidad se explica por las variables introducidas en el modelo.

La puntuación obtenida en el test de Apgar permite valorar la anoxia del recién nacido tras el parto y refleja su adaptación cardiorespiratoria. Se considera que la puntuación obtenida en el primer minuto guía las actitudes terapéuticas a desarrollar y una puntuación menor de 6 a los cinco minutos es indicativa de hipoxia establecida con fracaso en las medidas de reanimación. Esta hipoxia puede favorecer la lesión del tracto intestinal por isquemia mesentérica secundaria.

En nuestro estudio encontramos que una baja puntuación en el test de Apgar es una variable independiente predictor de mortalidad, así los pacientes que fallecen presentan una media de puntuación en el test de Apgar en el primer minuto considerablemente menor frente a los que no fallecen (5,1 vs 7,4).

Las bajas puntuaciones en el test de Apgar en el primer minuto han sido descritas previamente en la literatura por Palmer ya en el año 1987 (242), como factor predisponente o favorecedor del desarrollo de ECN, de especial relevancia en pacientes con mayor peso al nacimiento, pero no como variable predictor de mortalidad (123, 152, 263).

La presencia de apneas se considera un factor asociado a hipoxia tisular y a su vez es considerado factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis y que indica gravedad y/o deterioro clínico del paciente (33).

Otros estudios ponen de manifiesto como factores asociados a mortalidad, la coagulopatía (33) identificado también en nuestro estudio como factor de riesgo y además predictor independiente de mortalidad.

Destacar en nuestra serie el hallazgo de casos con niveles bajos de proteínas al diagnóstico y que se asocia con mayores tasas de mortalidad no habiendo identificado este factor en la literatura publicada revisada, ni como factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis ni como variable asociada a mortalidad.

En nuestra serie de casos el tratamiento quirúrgico incrementa la probabilidad de muerte encontrándose en el análisis multivariado, dicho valor en el límite de la significación estadística. Esto es consistente con la literatura publicada al respecto en la que se destaca que la mortalidad asociada a ECN aumenta en aquellos pacientes que precisan tratamiento quirúrgico (34, 154).

A este respecto también es importante señalar que al analizar nuestra serie por periodos

(2003-2009; 2010-2015), en el segundo periodo el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico aumento de un 29,4% al 57,9% con una mortalidad en descenso 14% vs 5,3%.

Los cambios objetivados en la mortalidad en nuestro estudio podrían ser consecuencia de que, a pesar del aumento de la prematuridad y por tanto la comorbilidad asociada a la misma, el manejo terapéutico tanto médico como quirúrgico ha mejorado.

Otra teoría que explicaría este descenso de mortalidad de los pacientes quirúrgicos podría ser debida a que la decisión de tratamiento quirúrgico se anticipa al deterioro del paciente en relación a periodos anteriores, en los que el tratamiento quirúrgico se reservaba a estadios finales de la enfermedad.

Tabla 54. Variables asociadas a mortalidad.

Referencia y año	País	N	Tasa mortalidad	Variables asociadas a mortalidad ANÁLISIS BIVARIADO	Variables predictoras de mortalidad ANÁLISIS MULTIVARIADO
Nuestro estudio, 2017	España	124	11,3%	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en todos los grupos de edad gestacional:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -peso al nacimiento, edad gestacional, Apgar al minuto 5 -distress respiratorio, bradicardia periparto -administración de surfactante, ventilación mecánica, cateterización umbilical, trasfusión hemoderivados -antecedente de apnea perinatal -nivel de proteínas, plaquetas, Hcto, Hb, pH y PCR -empastamiento abdominal, fiebre -presencia de coagulopatía -neumoperitoneo, ascitis -tratamiento quirúrgico <p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en todos los grupos de edad gestacional:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Apgar minuto 5 -Apnea -Coagulopatía -Proteínas 	
Allin (264), 2017	Reino Unido	236	18%	<p><i>Identifica variables asociadas a mortalidad en pacientes quirúrgicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -anomalía congénita no cardíaca. -necesidad de ventilación mecánica -eritema o discoloración abdominal -tratamiento mediante "clip and drop" -resección de válvula ileocecal -realización de estoma sin resección intestinal 	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en pacientes quirúrgico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -anomalía congénita no cardíaca -eritema abdominal o discoloración -perforación intestinal única -tratamiento quirúrgico mediante "clip and drop"
Federici (248), 2017	Italia	184	28%	<p><i>Identifica variables asociadas a mortalidad en pacientes quirúrgicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -menor edad gestacional -bajo peso al nacimiento -extensión de la enfermedad -anomalía cardíaca asociada 	No realiza regresión logística

Zhang (32), 2016	China	153	19,6%	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en pacientes a término:</i> -menor edad al diagnóstico de la enfermedad -estado avanzado de ECN -tratamiento quirúrgico -fallo respiratorio -perforación intestinal -coagulopatía -fallo multiorgánico -creatinina aumentada -trombocitopenia, bajos niveles de pH, sodio, calcio y albumina</p> <p>*no asocia mortalidad en este subgrupo de pacientes a edad gestacional o peso al nacimiento.</p> <p><i>Identifica variables asociadas a mortalidad en todos los grupos de ECN:</i> -anemia -estado de Bell III -tratamiento quirúrgico -necrosis o perforación intestinal -coagulopatía -fallo multiorgánico -trombopenia</p>	<p><i>Variables predictoras de mortalidad en pacientes a término:</i> -edad al diagnóstico -fallo respiratorio -perforación</p>
Bracho-Blanchet (240), 2015	México	105	5,7%	<p><i>Analiza factores de riesgo de mortalidad en pacientes con estadio II/III de ECN:</i> -alimentación enteral previa -niveles de protombina, PT, y tiempo de tromboplastina parcial activada aPTT -elevación de creatinina -bajo recuento plaquetario -necesidad de soporte inotrópico</p>	No realiza análisis multivariado
Atıcı (33), 2014	Turkia	31	48%	<p><i>Analiza factores de riesgo de mortalidad en pacientes con estadio II/III de ECN:</i> -alimentación enteral previa -niveles de protombina, PT, y tiempo de tromboplastina parcial activada aPTT -elevación de creatinina -bajo recuento plaquetario -necesidad de soporte inotrópico</p>	No realiza regresión logística

Hull (256), 2014	USA	17159	28%	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad entre pacientes médicos y quirúrgicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -bajo peso al nacimiento -necesidad de laparotomía -tratamiento mediante drenaje peritoneal <p><i>Variabes asociadas a mortalidad en ECN de manera global:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -bajo peso, menor edad gestacional -sexo masculino, raza negra, Apgar min 1 -DAP tratado con indometacina -tratamiento con surfactante -ventilación mecánica el día de diagnóstico de ECN -tratamiento con ionotrópicos el día de diagnóstico de ECN -edad al diagnóstico de ECN -pacientes trasladados de otros centros -hemocultivo positivo -antibioterapia el día del diagnóstico <p><i>Variabes predictoras de mortalidad en ECN de manera global:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -edad gestacional -bajo peso al nacimiento -necesidad de ventilación mecánica -necesidad de vasopresores el día del diagnóstico
Clark (34), 2012	USA	7099	16,5%	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en ECN de manera global:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -bajo peso al nacimiento -necesidad de ventilación mecánica -necesidad de vasopresores el día del diagnóstico
Thyoka (254), 2012	Reino Unido	205	32%	<p><i>Analiza variables asociadas a mortalidad en pacientes remitidos para valoración de tratamiento quirúrgico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -enfermedad pan intestinal, ECN total -fallo multiorgánico *No asocia mortalidad a peso al nacimiento o edad gestacional. <p>No realiza regresión logística</p>
Bonnard (225), 2008	Canada	39	21,4%/19,5%	<p><i>Desarrolla un "score" de estratificación de riesgo basado en niveles de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Apgar minuto 5 -Peso al nacer -BPEG -TAm -temperatura -Ratio PO_2/FIO_2 -pH -Diuresis -Convulsiones <p>Identifica variables asociadas a mortalidad en pacientes quirúrgicos, de muy bajo peso, que han recibido como tratamiento drenaje peritoneal aislado/ drenaje más laparotomía.</p>

Kessler (265), 2006	Suiza	128	17,2%	-estadio de Bell -menor edad gestacional -bajo peso al nacimiento -niveles de lactato sérico	No realiza regresión logística
Hall (266), 2004	Reino Unido	95	29%	-hiperglucemia como variable asociada amortiguada en ECN.	No realiza regresión logística
Ververidis (267), 2001	Reino Unido	58		-trombocitopenia	No realiza regresión logística

8.3. Tratamiento

El porcentaje de tratamiento quirúrgico requerido por los pacientes afectados de ECN oscila entre un 20-40% en la mayoría de los estudios publicados (250, 255, 268, 269) siendo concordante con el 38% que presentamos en nuestra serie.

Otros estudios presentan tasas más elevadas de entre el 20-70% (33) y hasta el 83 % según las series (254). Cabe destacar que en el análisis por periodos de nuestro estudio el porcentaje de tratamiento quirúrgico aumento de un 29,4% en el periodo 2003-2009 a, en el periodo más reciente, 2010-2015, un 57,9% hecho ya comentado anteriormente en relación a la mejora de la supervivencia.

En nuestra serie de casos los pacientes con antecedente de **parto instrumentado y distress respiratorio perinatal** presentan asociación con la mayor necesidad de tratamiento quirúrgico posterior. El parto instrumentado multiplica por 5 la probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico (OR=5,5).

El tipo de parto (vaginal vs cesárea), ha sido descrito como factor asociado a progresión de la enfermedad (47), sin embargo el requerimiento de parto instrumentado identificado en nuestra serie podría orientarse a cierto grado de sufrimiento perinatal, a su vez implicado en el desarrollo de ECN y no ha sido descrito como factor asociado a tratamiento quirúrgico previamente.

El distress respiratorio ha sido descrito en la literatura como factor de especial importancia para el desarrollo de ECN (123) y en 2008 Moss incluye en su estudio de índices pronósticos los episodios de apnea como indicador de probable requerimiento quirúrgico (223).

Cabe destacar que la trasfusión de hemoderivados en relación al desarrollo ulterior de un cuadro de ECN ha sido recientemente objeto de múltiples investigaciones. Así diversos artículos, relacionan desarrollo de ECN en las horas posteriores a una trasfusión de concentrado de hematíes bajo el nombre de "enterocolitis asociada a trasfusión" (84, 85).

Se ha publicado recientemente que, hasta un tercio de los neonatos de muy bajo peso al nacimiento que desarrollan ECN, recibieron en las 48 horas previas al comienzo de los síntomas una trasfusión de concentrado de hematíes (86, 87).

Sin embargo el hecho de requerir **trasfusión de hemoderivados** (OR= 2,6) no está descrito en la literatura como un factor asociado a necesidad quirúrgica, aunque sí a progresión de la enfermedad (47), hecho encontrado en nuestra serie de casos.

En cuanto a los hallazgos analíticos de nuestra serie, los pacientes que han requerido tratamiento quirúrgico tienen al diagnóstico del cuadro la **creatinina** (OR= 17,3) y la **glucemia** (1,02) **más elevada mientras que las proteínas** (OR= 0,37) **y las plaquetas** (1,0) presentan valores más bajos que aquellos que evolucionan de manera satisfactoria con tratamiento médico.

Tanto la creatinina elevada, signo de disfunción renal, como la hiperglucemia se han descrito en la literatura revisada como factores indicativos de mala evolución clínica y por tanto pueden orientarnos hacia la toma de decisión quirúrgica. Srinivasjois et al estudian la relación entre hiperglucemia y progresión de la enfermedad en términos de requerimiento quirúrgico y mortalidad encontrando niveles altos de glucemia plasmática como indicativo de ambos (152).

La trombocitopenia ha sido uno de los factores más estudiados como factor de riesgo quirúrgico y está presente en la mayoría de estudios realizados como factor asociado a tratamiento quirúrgico (22, 223, 224, 265, 270) al igual que en el estudio que presentamos.

A su vez en nuestra serie el recuento de **neutrófilos** (OR 1,02) es superior y el **pH** (OR 0,02) es inferior. La acidosis ha sido descrita recientemente por Munaco en 2015 como factor no solo asociado a tratamiento quirúrgico sino como uno de los mejores predictores de necesidad del mismo (261).

Los pacientes quirúrgicos de nuestra serie presentan con mayor frecuencia **coagulopatía** (OR=8,09) en relación a aquellos con un tratamiento médico satisfactorio.

Las manifestaciones clínicas que se han identificado en diversos estudios como indicadores de necrosis o progresión de la enfermedad son el empastamiento y el eritema abdominal (261).

En nuestra serie hemos encontrado que el **dolor** (OR=3,12) es una variable clínica asociada a la necesidad de tratamiento quirúrgico posterior.

En cuanto a las manifestaciones radiográficas de ECN cabe destacar que diversas publicaciones relacionan el hecho de presentar múltiples signos radiográficos con un aumento del poder de predecir progresión de la enfermedad (271, 272).

En nuestra serie hemos encontrado que las manifestaciones radiográficas que presentan mayor riesgo de indicar tratamiento quirúrgico son la presencia de **asa fija al diagnóstico y la presencia de gas portal**. Ambos hallazgos radiológicos han sido descritos en la literatura como factores de progresión de la enterocolitis. Así la identificación de un asa fija en las radiografías seriadas en el seguimiento de estos pacientes es considerado como un indicador relativo de requerimiento quirúrgico (22) .

En cuanto al gas portal Kosloske en 1994 (22) definió este parámetro como uno de los mejores indicadores de requerimiento quirúrgico, junto con el neumoperitoneo y la paracentesis abdominal positiva, al presentar en su estudio un especificidad del 100% y un a prevalencia mayor del 10%. Así mismo definió la presencia de asa fija como un parámetro con una especificidad del 100% pero con una prevalencia menor del 10%.

A este respecto hemos excluido el neumoperitoneo por ser el único indicador aislado universalmente aceptado de requerimiento quirúrgico. La exclusión del neumoperitoneo también ha sido realizada en otros artículos que analizan variables predictoras de tratamiento con el fin obtener las mayores tasas de fiabilidad con los resultados obtenidos (261).

– Factores pronósticos de manejo quirúrgico:

El tratamiento quirúrgico en la enterocolitis necrotizante se reserva para aquellos pacientes con isquemia o necrosis intestinal e idealmente debería realizarse una vez establecido el compromiso vascular intestinal, pero antes de que la perforación ocurra.

Sin embargo este momento “ideal” está oscurecido por la variabilidad clínica y con frecuencia este periodo de isquemia o necrosis presenta escasa y variable sintomatología.

En 1975 O’Neill propuso como criterio absoluto de cirugía la presencia de neumoperitoneo (222). Sin embargo el neumoperitoneo y por tanto la perforación intestinal es un indicador tardío de tratamiento quirúrgico en la enterocolitis necrotizante.

Ya en 1983 Vázquez et al (273) proponen una escala para determinar que pacientes afectados de ECN precisan de intervención quirúrgica, incluyen 10 parámetros entre los que se encuentran variables clínicas, analíticas y radiológicas para estratificar enfermos de riesgo.

No existen indicadores de perforación inminente, pero el deterioro clínico del paciente a pesar del tratamiento médico, la presencia de un asa fija en radiografías seriadas o la existencia de una masa palpable o empastamiento abdominal se han considerado en los últimos años indicadores de necrosis intestinal y por tanto de intervención quirúrgica (261). Sin embargo estas manifestaciones también acontecen en muchos casos una vez establecida la perforación, en ausencia de neumoperitoneo y por tanto pueden ser indicadores también tardíos.

Por tanto la variabilidad de la evolución clínica de esta entidad y la variabilidad de los profesionales en el manejo terapéutico de estos pacientes hacen muy difícil la toma de decisiones en ciertos momentos de la evolución clínica de la enfermedad. Este hecho ha sido reseñado previamente en la literatura en numerosas publicaciones, destacando algunas de ellas como importante factor de decisión terapéutica el equipo encargado de tomar decisiones, variabilidad interpersonal (265, 274).

En la actualidad los criterios más aceptados como indicadores de necesidad de tratamiento quirúrgico son la existencia de neumoperitoneo, asa fija intestinal o deterioro clínico del paciente a pesar de un adecuado manejo médico. Estos criterios aceptados actualmente implican por tanto un gran componente subjetivo como es la mala evolución del paciente o el deterioro clínico que debe ser juzgado por sus médicos responsables, y aún intentando unificar criterios el hecho de "hasta cuando" se puede permitir este deterioro antes de realizar un abordaje quirúrgico en ausencia de signos objetivos como son el neumoperitoneo es muy difícil de definir e unificar.

Es importante reseñar a su vez la falta de correlación entre los hallazgos intraoperatorios y las manifestaciones clínicas y radiológicas que presentan los pacientes afectados de ECN, así pacientes con ausencia de neumoperitoneo o deterioro clínico presentan de manera encubierta perforaciones intraoperatorias.

Por ello diferentes autores realizaron múltiples estudios con el fin de identificar **parámetros fiables que guiaran la decisión terapéutica**.

Kosloske realizó un estudio donde analizaba la sensibilidad y especificidad de diferentes *hallazgos clínicos*, defensa abdominal, eritema abdominal, deterioro clínico, tumoración abdominal persistente, paracentesis positiva, *analíticos*, < 100000 plaquetas y *radiológicos*, neumoperitoneo, gas portal, asa fija, neumatosis severa, como indicadores de la necesidad de tratamiento quirúrgico (22).

Otros autores en la búsqueda de encontrar un indicador fiable de manejo terapéutico utilizan un **conjunto de parámetros fisiológicos**, que traduzcan de manera **cuantitativa y objetiva** alteraciones en la oxigenación tisular, ventilación pulmonar, situación hemodinámica o parámetros inflamatorios. Estos autores consideran que teniendo en cuenta que la ECN provoca repercusiones sistémicas en los neonatos afectados estos índices clínicos emplean variables que valoran el deterioro de los pacientes en diversos órganos y su situación proinflamatoria.

-Vázquez et al suman variables fisiológicas, analíticas, radiológicas y hallazgos de paracentesis abdominal con el fin de determinar un score que ayude a la indicación quirúrgica (273).

-Entre los autores que proponen estos índices clínicos cabe destacar a **Moss** que en 2008 desarrolló un estudio multicéntrico en el que mediante un modelo de regresión logística predecía que pacientes progresaban en la enfermedad a pesar del tratamiento médico y por tanto eran subsidiarios de terapia quirúrgica (223).

En su modelo se incluían 12 variables:

Bacteriemia por G+, G-, eritema de la pared abdominal, gas portal, neumatosis intestinal, necesidad de reanimación tras el parto, ausencia de alimentación enteral antes del diagnóstico, desviación izquierda, sexo masculino, peso al nacer madre adolescente.

Sin embargo entre sus conclusiones destaca que estas variables no pronostican de manera fiable que pacientes necesitarían tratamiento quirúrgico.

-Tepas en 2006 publicó un estudio en el que definió el Score MDAS, Metabolic Derangement Acute Score. En este estudio incluía las siguientes variables: acidosis metabólica, neutropenia, desviación izquierda, hiponatremia, bacteriemia, trombocitopenia e hipotensión arterial. En este estudio se comparaba el tratamiento quirúrgico recibido por 56 pacientes y comparaba el deterioro clínico según tratamiento y observó un MDAS inicial más elevado en los supervivientes. Por ello lo consideró un índice óptimo de pronóstico de mortalidad.

Posteriormente analizó 35 pacientes con ECN sin neumoperitoneo para intentar establecer el momento de la intervención quirúrgica más adecuado según los parámetros del Score.

Tras este estudio concluyó que los pacientes con más de 3 variables presentes del MDAS requerían tratamiento quirúrgico y por tanto este índice también podría considerarse un índice válido para predecir tratamiento quirúrgico.

En el año 2010 modificó este índice y los valores de algunos parámetros (224).

-En 2008 Bonnard aplicó el índice SNAPPE II, Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal, en enfermos con ECN que habían recibido como tratamiento la colocación de un drenaje peritoneal y de manera muy similar a Tepas obtuvo que este índice podría orientar la decisión terapéutica, además de ser también pronóstico de mortalidad (225).

Comparando estos estudios con el presentado en esta tesis doctoral:

Nuestro estudio podría asemejarse al de Kosloske (22) ya que en él tenemos en cuenta variables clínicas, analíticas y radiológicas pero a su vez añadimos antecedentes sociodemográficos, prenatales, perinatales y de comorbilidad ya que la presencia de muchos de ellos, como hemos visto, influye en la evolución de la enfermedad. Sin embargo a diferencia de él no analizamos la sensibilidad ni la especificidad de estas variables.

Este estudio sería por tanto más similar a los presentados por Moss y Bonnard que mediante un modelo multivariante de regresión logística analiza diferentes parámetros, prenatales, perinatales, sociodemográficos, clínicos, analíticos y radiológicos para encontrar variables fiables de predicción quirúrgica.

En esta tesis doctoral se pretende evaluar que parámetros tienen en común los pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico en nuestro Hospital, para ello realizamos un análisis de regresión logística multivariado obteniendo como resultado que los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico han presentado como antecedente común **distress respiratorio** como antecedente perinatal, analíticamente presentan mayores valores de **glucemia** al diagnóstico cursan con **coagulopatía** y presentan una **neutrofilia marcada**.

El distress respiratorio perinatal se ha identificado en diversos estudios como factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad en relación con la hipoxia intestinal secundaria(275) y fue descrito por Moss en 2008 por primera vez como factor asociado a la progresión de la enterocolitis (223).

A su vez los resultados obtenidos sobre la glucemia de nuestros pacientes son consistentes con la literatura publicada, así un estudio realizado en 2010 en Australia muestra como el aumento de los niveles de glucemia plasmática es un predictor independiente de progresión de la enfermedad y de requerimiento quirúrgico (152).

La glucemia plasmática elevada ya se había descrito en múltiples estudios como factor de especial relevancia tanto en el debut "onset" de esta entidad como en la progresión y su asociación con importante morbi-mortalidad (152, 266, 276).

La neutrofilia es un incremento del número total de neutrófilos y suele producirse como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso como es el caso de la ECN.

Tanto en el modelo realizado por Tepas como en el de Moss para predecir que pacientes con ECN precisan tratamiento quirúrgico por progresión de la enfermedad se incluía la desviación izquierda como variable independiente de necesidad quirúrgica. Cabe destacar que el modelo obtenido por Moss obtenía una R^2 de Nagelkerke de 0,46 similar a la R^2 obtenida en el modelo final de nuestro estudio (223).

– **Comentarios finales sobre el tratamiento:**

En relación a la indicación quirúrgica consideramos que en la actualidad ningún parámetro aislado a excepción del neumoperitoneo se ha mostrado como un indicador fiable que permita correlacionar hallazgos clínicos y radiológicos con indicación terapéutica y pronóstico.

Es por ello que en los últimos años se han realizado estudios que propongan índices clínicos combinando diferentes parámetros.

Estos índices clínicos pretenden guiar la terapéutica del paciente combinando parámetros objetivos y subjetivos.

Nuestro estudio pretende evaluar de forma retrospectiva que parámetros tienen en común los pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico en nuestro Hospital.

Para ello hemos realizado un estudio retrospectivo y con los datos recogidos hemos realizado un análisis de regresión logística multivariado.

Así con ello hemos encontrado que los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico han presentado como antecedente común **distress respiratorio perinatal, analíticamente presentan mayores valores de glucemia al diagnóstico, cursan con coagulopatía y presentan una neutrofilia marcada**.

Para finalizar destacar la importancia de incluir no solo parámetros analíticos, exploración física y pruebas radiológicas presentes en la mayoría de estudios que presentan algoritmos y scores predictivos (151, 224, 225, 261, 265, 277, 278).

Así en nuestro modelo hemos añadido variables prenatales, sociodemográficas, perinatales y periparto que pueden condicionar como se ha visto en los numerosos estudios al respecto, la presencia de factores determinantes tanto en el debut de esta entidad como en su progresión.

El momento de realizar una intervención quirúrgica en enterocolitis necrotizante continúa siendo uno de los principales puntos de controversia en esta entidad, supone un reto para el cirujano pediátrico a pesar de los avances acontecidos en las pruebas de laboratorio e imagen.

Los riesgos de realizar un tratamiento quirúrgico tardío conllevan un elevado porcentaje de mortalidad así como la necesidad de resecciones intestinales en estadios avanzados de la misma. Por tanto la detección precoz del intestino isquémico podría mejorar la morbimortalidad asociada a enterocolitis necrotizante (47).

Tabla 55. Publicaciones y variables asociadas a decisión quirúrgica

Referencia y año	País	n	% tratamiento quirúrgico	Variables asociadas a decisión terapéutica ANÁLISIS BIVARIADO	Variables predictoras de tratamiento quirúrgico ANÁLISIS MULTIVARIADO
Nuestro estudio, 2017	España	124	38%	<p><i>Variables asociadas a tratamiento quirúrgico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -parto instrumentado -hiperglucemia -niveles elevados de creatinina -trombo citopenia -niveles bajos de proteínas -neutrofilia, acidosis, coagulopatía -dolor -asa fija y gas portal 	<ul style="list-style-type: none"> -Distress respiratorio -Hiperglucemia -Neutrofilia -Coagulopatía
Munaco (261), 2015	USA	197	62%	<p><i>Variables asociadas a tratamiento quirúrgico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -bajo peso al nacimiento -menor edad gestacional -días al diagnóstico -eritema abdominal -Neumoperitoneo -Acidosis -neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> -eritema abdominal -acidosis metabólica -hipotensión <p>*excluye del modelo de regresión logística el neumoperitoneo</p>
Srinivasjois (152), 2010	Australia	37	83%	<p><i>Variables asociadas a tratamiento quirúrgico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -necesidad de ventilación mecánica -PCR -niveles de lactato -glucosa plasmática 	No realiza regresión logística

Gupta (270), 1994	USA	49	61%	<p><i>Desarrolla un "score" de estratificación de riesgo basado en niveles de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Leucocitos -Neutrófilos -Plaquetas -Exceso de bases 	Solo realiza análisis bivariado
Kessler (265), 2006	Suiza	128		<ul style="list-style-type: none"> -bajo peso -estadio de Bell -lactato sérico elevado -plaquetopenia 	No realiza análisis multivariado
Kosloske (22), 1994	USA	147		<p><i>Desarrolla un "score" de estratificación de riesgo basado en niveles de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Defensa abdominal -Eritema de la pared abdominal < 100000 plaquetas -Gas portal -Neumatosis intestinal severa -Neumoperitoneo -Asa fija -Tumoración abdominal persistente -Deterioro clínico -Paracentesis positiva 	

Moss (223), 2008	USA	455	42%	<p><i>Variables asociadas a progresión de la enfermedad:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -sexo masculino -edad gestacional -peso al nacimiento -madre adolescente -necesidad de reanimación tras el parto, intubación tras el parto -administración de inotrópicos antes del diagnóstico de ECN -episodios de apnea -distensión abdominal -eritema y empastamiento abdominal -neumatosis y gas portal en pruebas de imagen -plaquetopenia, acidosis, neutropenia -administración enteral previa -bacteriemia 	<p><i>Desarrolla un "score" de estratificación de riesgo basado en niveles de tras realizar análisis multivariado.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Bacteriemia por G+ / G- -Eritema de la pared abdominal -Desviación izquierda -Gas portal, -Neumatosis intestinal -Necesidad de reanimación tras el parto -Ausencia de alimentación enteral antes del diagnóstico -Sexo masculino -Peso al nacer -Madre adolescente
Tepas (224), 2010	USA			<p><i>Desarrolla un "score" de estratificación de riesgo basado en niveles de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Acidosis metabólica -Neutropenia -Desviación izquierda -Hipopnatremia -Bacteriemia -Trombocitopenia -Hipotensión arterial 	

8.4. Limitaciones del estudio

Como cualquier estudio epidemiológico se detectan limitaciones que comentamos a continuación:

SESGO DE SELECCIÓN: derivados de los criterios de inclusión y exclusión utilizados en el estudio. El estudio se limita a los pacientes del área sanitaria de A Coruña que acuden a este centro por ser centro de referencia de la zona. Es evidente que pacientes con enterocolitis necrotizante que han podido ser evaluados en otros centros y evolucionaron satisfactoriamente con tratamiento médico no fueron derivados a este centro. De todos modos tras revisar la literatura hemos comprobado que las características de los pacientes estudiados y sus resultados son consistentes con la literatura publicada.

SESGO DE INFORMACION: se derivan de como se obtuvieron los datos. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la mayor parte de los datos se recogen de la información que consta en la historia clínica, con lo que implica las limitaciones propias de los estudios retrospectivos. En los pacientes en seguimiento en consulta los datos son recogidos de manera prospectiva. Por otra parte, los hallazgos radiológicos, analíticos, las decisiones terapéuticas, figuran en la historia clínica del IANUS que aporta de manera más objetiva esta información. Además los datos han sido recogidos por profesionales que tienen responsabilidad en el cuidado de estos pacientes y conocían en muchos casos a cada uno de ellos.

SESGO DE CONFUSION: se derivan de la presencia de terceras variables, para minimizar este efecto, hemos estudiado características del recién nacido, de la madre, embarazo y el periodo perinatal, factores sociodemográficos, variables clínicas y variables de manejo terapéutico. En cuanto a las variables predictoras de tipo de tratamiento, no hemos analizado de momento el médico responsable del paciente que es el que en definitiva toma la decisión de intervenir o no. Es probable que la edad y la experiencia laboral de dicho profesional pueda modificar dicha decisión, por lo que en un futuro introduciremos esta variable en los modelos de regresión. Para ajustar por el posible efecto confusor de estas variables en los resultados estudiados, se ajustaron modelos de regresión multivariante.

8.5. Aportaciones del estudio.

Este estudio aporta:

- A Un conocimiento clínico epidemiológico de los pacientes con enterocolitis necrotizante en el área sanitaria de La Coruña.
- B Un conocimiento de la evolución temporal de la enfermedad durante el periodo de estudio.
- C Un conocimiento sobre las variables asociadas a mortalidad.
- D Un conocimiento sobre manejo terapéutico y curso clínico.

8.6. Nuevas perspectivas

Los estudios más recientemente publicados intentan identificar biomarcadores útiles en el estudio y la valoración de la evolución de la ECN. Estos marcadores son en su mayoría proteínas sintetizadas por las células de la barrera intestinal que se identifican en el plasma

o en la orina y se traducen en la gravedad del daño intestinal.

Recientemente Ernst Van Heurn presentó (279) nuevos biomarcadores para el diagnóstico y decisión terapéutica en ECN. Entre los biomarcadores presentados se encuentran:

- -FABP (fatty acid binding protein), cuantificada en orina ya que su presencia traduce de manera casi exclusiva daño en la mucosa de los enterocitos.
- Calprotectina, cuantificada en heces, tras ser liberada por los neutrófilos reflejando así en los pacientes con ECN el infiltrado por neutrofilos de la mucosa intestinal
- SAA (Serum Amiloyd A), cuantificado en orina. Se trata de un reactante de fase aguda producido en el hígado en respuesta al estímulo proinflamatorio de las interleucinas 1 y 6 y al factor de necrosis tumoral alfa y aparece elevado tanto el ECN como en sepsis (280).

Este autor presenta que la combinación de I FABP y calprotectina aporta los resultados más fiables para el diagnóstico de ECN y la combinación de SAA y niveles plaquetarios para la indicación quirúrgica.

Otro de los nuevos horizontes en el tratamiento de la ECN es la hipotermia controlada.

Este método terapéutico ha obtenido resultados esperanzadores en animales resultando en un aumento de la supervivencia, prevención del fallo hepático, disminución de la afectación pulmonar e intestinal derivada de la cascada inflamatoria y disminución del deterioro del metabolismo cardiaco. En los primeros ensayos clínicos en pacientes pediátricos con ECN severa se ha mostrado un método útil y seguro realizado durante 48 horas (281).

La terapia con células madre, empleada como opción terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal refractaria (282), ha sido propuesta como una de las nuevas estrategias terapéuticas en pacientes afectados por ECN. En un modelo animal en ratas, la administración intraperitoneal de células madre obtenidas del líquido amniótico, se ha mostrado útil en la mejora de la supervivencia, disminución de la incidencia y del daño intestinal y en mejorar la función del mismo. Se teoriza sobre que estas células madre estimulan la regeneración intestinal (149, 219, 283).

La identificación de nuevos biomarcadores, las nuevas estrategias terapéuticas, la anticipación en la toma de decisiones y las características de los pacientes, serán los determinantes fundamentales del pronóstico de la enfermedad. Su conocimiento permitirá progresivamente mejorar el curso clínico de dicha entidad.

9. CONCLUSIONES

Características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante:

Características sociodemográficas, gestacionales, prenatales y perinatales

- A Existe un predominio del sexo masculino.
- B Los antecedentes maternos de comorbilidad más frecuentes son la hipertensión arterial y la diabetes gestacional.
- C Los antecedentes perinatales más frecuentes son la corioamnionitis y el Ductus arterioso persistente asociado.
- D Estos pacientes presentan una disminución de la edad gestacional y del peso al nacimiento.
- E La antibioterapia pre parto es frecuente, así como el distress respiratorio perinatal y el antecedente de nutrición enteral.
- F Este estudio muestra una variación en las características socioepidemiológicas y clínicas de los pacientes afectados por enterocolitis necrotizante en los últimos años. Asimismo, las estrategias farmacológicas y terapéuticas variaron durante el seguimiento.

Manifestaciones clínicas, y exploración física, hallazgos analíticos y radiológicos

- A La manifestación clínica más frecuente ha sido la rectorragia, seguida de la presencia de residuo gástrico y de las apneas prequirúrgicas.
- B La exploración física el hallazgo más frecuente ha sido la distensión abdominal, seguido del dolor y del letargo prequirúrgicos.
- C Los hallazgos analíticos más frecuentes han sido la hiperglucemia, la leucopenia y la trombopenia.
- D Los hallazgos radiológicos más frecuentes han sido la dilatación de asas intestinales y la neumatosis prequirúrgica.

Manejo terapéutico

- A Más de un tercio de los pacientes han requerido tratamiento quirúrgico.
- B El hallazgo intraoperatorio más frecuente es la necrosis intestinal, seguida de perforación intestinal única y multifocal.

Variables asociadas a mortalidad:

- A Durante el periodo de estudio la tasa de letalidad ha disminuido.

- B Tras realizar un análisis multivariado de regresión logística según las variables sociodemográficas, gestacionales, prenatales y perinatales: *edad gestacional, edad al diagnóstico, tipo de embarazo (único/múltiple, crecimiento intrauterino retardado, utilización de corticoides preparto, el peso al nacimiento y el Apgar al minuto)* objetivamos que la variable próxima a la significación estadística **es el Apgar al minuto**. A menores puntuaciones en el test de Apgar mayor probabilidad de muerte.
- C Ninguna de las estrategias terapéuticas perinatales se asociaron a mortalidad.
- D Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y de exploración física: *temperatura, empastamiento abdominal, coagulopatía y apnea* al diagnóstico, objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son la **apnea al diagnóstico y la presencia de coagulopatía**. Su presencia aumenta la probabilidad de muerte.
- E Tras realizar un análisis multivariado según variables analíticas: *hemoglobina, proteínas, PCR y plaquetas al diagnóstico* objetivamos que la única variable estadísticamente significativa para predecir mortalidad son **las proteínas al diagnóstico**. Niveles bajos de proteínas aumentan la probabilidad de muerte.
- F Los hallazgos radiológicos asociados a mortalidad son la presencia de **líquido libre y neumoperitoneo**.
- G El **tratamiento quirúrgico** aumenta la probabilidad de muerte. Ni los hallazgos intraoperatorios ni la estenosis o perforación en el seguimiento se asocian con la probabilidad de morir.
- H Finalmente tras tener en cuenta variables sociodemográficas, gestacionales, prenatales, perinatales, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son **el Apgar al minuto, la presencia de apnea y coagulopatía y el valor de las proteínas al diagnóstico. El menor Apgar, la presencia de apnea y coagulopatía y el menor valor de proteínas aumenta la probabilidad de muerte durante el seguimiento**.

Variables asociadas a tipo de tratamiento:

- A El tratamiento quirúrgico ha aumentado durante el seguimiento.
- B Tras realizar un análisis multivariado de regresión logística según las variables sociodemográficas, gestacionales, prenatales y perinatales: *tipo de embarazo, el tipo de gestación, la realización de un parto instrumentado, la edad materna, el Apgar obtenido al minuto, el peso al nacimiento y la edad gestacional*, objetivamos que la única variable que tiene un efecto independiente para predecir tratamiento quirúrgico posterior es el antecedente de un **parto instrumentado**.
- C Ninguna de las variables clínicas perinatales y de manejo terapéutico perinatal se asoció a tratamiento quirúrgico.

- D Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y de exploración física: presencia de residuo gástrico, eritema y empastamiento abdominal, dolor y coagulopatía al diagnóstico objetivamos que las variables que se asocian a tratamiento quirúrgico posterior son la presencia de **dolor y la coagulopatía**.
- E Tras realizar un análisis multivariado según variables analíticas: *glucemia, creatinina, proteínas, plaquetas, PCR y neutrófilos* objetivamos que las variables asociadas a mayor probabilidad de tratamiento quirúrgico son la **glucemia, la creatinina y las proteínas al diagnóstico**. Niveles elevados de glucosa y de creatinina y niveles bajos de proteínas se asocian a la probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico.
- F Ninguna de los hallazgos radiológicos se asocian a tratamiento quirúrgico posterior.
- G Finalmente tras tener en consideración variables sociodemográficas, gestacionales, prenatales, perinatales, analíticas, clínicas y radiológicas las variables con efecto independiente asociadas a tratamiento quirúrgico son: **distress respiratorio perinatal, niveles de glucemia, neutrófilos y coagulopatía al diagnóstico**.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Obladen M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96(4):203-10.
2. Lloyd JR. The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg*. 1969;4(1):77-84.
3. Touloukian RJ, Posch JN, Spencer R. The pathogenesis of ischemic gastroenterocolitis of the neonate: selective gut mucosal ischemia in asphyxiated neonatal piglets. *J Pediatr Surg*. 1972;7(2):194-205.
4. Genersich A. Bauchfellentzündung beim neugeborenen in folge von perforation des illeum.: *Arch.Path.Anat.*; 1891. p. 126:485.
5. QUASER K. [Therapy of enterocolitis ulcerosa necroticans]. *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge*. 1953;8(3):267-74.
6. Rossier A, Sarrut S, Delplanque J. [Ulceronecrotic enterocolitis in premature infants]. *Sem Hop*. 1959;35(19/4):1428-36/p.
7. MIZRAHI A, BARLOW O, BERDON W, BLANC WA, SILVERMAN WA. NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE INFANTS. *J Pediatr*. 1965;66:697-705.
8. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN THE PREMATURE INFANT. *Radiology*. 1964;83:879-87.
9. Touloukian RJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am*. 1976;56(2):281-98.
10. 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):376-87.
11. 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.
12. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
13. Aschner JL, Deluga KS, Metlay LA, Emmens RW, Hendricks-Munoz KD. Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988;113(2):364-7.
14. PORTER A. Spontaneous pneumoperitoneum in the newborn; report of a case. *N Engl J Med*. 1956;254(15):694-6.

15. Gordon P, Rutledge J, Sawin R, Thomas S, Woodrum D. Early postnatal dexamethasone increases the risk of focal small bowel perforation in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):573-7.
16. 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(3):156-60.
17. Garland JS, Alex CP, Pauly TH, Whitehead VL, Brand J, Winston JF, et al. A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics.* 1999;104(1 Pt 1):91-9.
18. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, 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(2):95-101.
19. Sinkin RA, Dweck HS, Horgan MJ, Gallaher KJ, Cox C, Maniscalco WM, et al. Early dexamethasone-attempting to prevent chronic lung disease. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):542-8.
20. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res.* 2009;65(2):138-44.
21. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(3):145-50.
22. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:2-7.
23. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):143-51.
24. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1391-7.
25. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;129(2):e298-304.
26. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-59.
27. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. *Am J Dis Child.* 1981;135(7):603-7.
28. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107(1):E1.
29. Wilson R, Kanto WP, Jr., McCarthy BJ, Feldman RA. Age at onset of necrotizing enterocolitis. Risk factors in small infants. *Am J Dis Child.* 1982;136(9):814-6.

30. Teasdale F, Le Guennec JC, Bard H, Perreault G, Doray B. Neonatal necrotizing enterocolitis: the relation of age at the time of onset to prognosis. *Can Med Assoc J.* 1980;123(5):387-90.
31. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology.* 2014;21(1):13-9.
32. Zhang Y, Ma JK, Wei H, Li XW, Li LQ, Yu JL. Predictive scores for mortality in full-term infants with necrotizing enterocolitis: experience of a tertiary hospital in Southwest China. *World J Pediatr.* 2016;12(2):202-8.
33. Atici A, Karaman A, Zenciroglu A, Karaman I, Afsarlar CE, Yilmaz E, et al. Factors affecting mortality in stage 3b necrotizing enterocolitis. *Turk J Pediatr.* 2014;56(2):133-7.
34. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012;32(3):199-204.
35. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147.e1-8.
36. Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, Holman RC, Stoll BJ. Infant and maternal risk factors related to necrotising enterocolitis-associated infant death in the United States. *Acta Paediatr.* 2016;105(6):e240-6.
37. Ghidini A, Espada RA, Spong CY. Does exposure to magnesium sulfate in utero decrease the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(2):126-9.
38. Bandstra ES, Burkett G. Maternal-fetal and neonatal effects of in utero cocaine exposure. *Semin Perinatol.* 1991;15(4):288-301.
39. Jones KL. Developmental pathogenesis of defects associated with prenatal cocaine exposure: fetal vascular disruption. *Clin Perinatol.* 1991;18(1):139-46.
40. Kilic N, Buyukunal C, Dervisoglu S, Erdil TY, Altioek E. Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis. An experimental study in a rat model. II. Results of perfusion studies. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(3):176-8.
41. Hebra A, Brown MF, McGeehin K, O'Niell JA, Jr., Ross AJ, 3rd. Systemic and mesenteric vascular effects of platelet-activating factor and cocaine. In vivo effects on a neonatal swine model. *Am Surg.* 1993;59(1):50-4.
42. Lopez SL, Taeusch HW, Findlay RD, Walther FJ. Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure. *Clin Pediatr (Phila).* 1995;34(8):424-9.
43. Hand IL, Noble L, McVeigh TJ, Kim M, Yoon JJ. The effects of intrauterine cocaine exposure on the respiratory status of the very low birth weight infant. *J Perinatol.* 2001;21(6):372-5.
44. Downard CD, Grant SN, Maki AC, Krupski MC, Matheson PJ, Bendon RW, et al. Maternal cigarette smoking and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2012;130(1):78-82.

45. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):638.e1-5.
46. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(6):404-7.
47. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol*. 2014;3(1):1-9.
48. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(2):102-9.
49. Ruangtrakool R, Laohapensang M, Sathornkich C, Talalak P. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and pre-term neonates. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(3):323-31.
50. Desfrere L, de Oliveira I, Goffinet F, El Ayoubi M, Firtion G, Bavoux F, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. *AIDS*. 2005;19(14):1487-93.
51. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2013;162(2):236-42.e2.
52. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Faseb j*. 2001;15(8):1398-403.
53. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(1):61-7.
54. Bonnemaïson E, Lanotte P, Cantagrel S, Thionois S, Quentin R, Chamboux C, et al. Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection. *Biol Neonate*. 2003;84(4):304-10.
55. Hallstrom M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(6):463-70.
56. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357(9261):979-88.
57. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357(9261):989-94.
58. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L, Moshier E, Green RS, Oakman E, et al. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012;32(9):705-9.

59. 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;198(5):e54-6.
60. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Jama.* 1997;278(12):989-95.
61. Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res.* 2008;57(4):260-70.
62. Guney LH, Araz C, Beyazpınar DS, Arda IS, Arslan EE, Hicsonmez A. Abdominal Problems in Children with Congenital Cardiovascular Abnormalities. *Balkan Med J.* 2015;32(3):285-90.
63. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M, Lombardo NN. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):206-10.
64. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):184-8.
65. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(4):437-42.
66. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25(10):661-6.
67. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117(4):1113-21.
68. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F48-50.
69. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7, 7.e1.
70. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343(10):674-81.
71. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:Cd003481.

72. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD003481.
73. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg.* 1996;224(3):350-5; discussion 5-7.
74. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983;102(6):895-906.
75. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, Hurwitz RA, Jansen RD, Lemons JA, et al. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr.* 1985;106(5):801-5.
76. Krasna IH, Kim H. Indomethacin administration after temporary ischemia causes bowel necrosis in mice. *J Pediatr Surg.* 1992;27(7):805-7.
77. Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Padhi P, Ahmed J. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2015;52(7):573-8.
78. Sulemanji M, Vakili K, Zurakowski D, Tworetzky W, Fishman SJ, Kim HB. Umbilical Venous Catheter Malposition Is Associated with Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants. *Neonatology.* 2017;111(4):337-43.
79. Gantz M, Roy J, Guillet R. Analyzing retrospective data with time-varying exposure: a cautionary tale of H2 blockers in ELBW neonates. *Am J Perinatol.* 2008;25(2):93-100.
80. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):61-76.
81. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159(3):392-7.
82. 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(1):58-66.
83. Kuppala VS, 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):720-5.
84. Luton A. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: translating knowledge into nursing practice. *Neonatal Netw.* 2013;32(3):167-74.
85. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med.* 2012;22(5):332-7.
86. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* 2006;23(8):451-8.

87. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion*. 2010;50(5):1106-12.
88. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(3):183-7.
89. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol*. 2013;33(10):786-90.
90. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *J Pediatr*. 2014;165(3):464-71.e1.
91. Penn AH, Altshuler AE, Small JW, Taylor SF, Dobkins KR, Schmid-Schonbein GW. Digested formula but not digested fresh human milk causes death of intestinal cells in vitro: implications for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2012;72(6):560-7.
92. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1993;34(6):701-8.
93. Marchildon MB, Buck BE, Abdenour G. Necrotizing enterocolitis in the unfed infant. *J Pediatr Surg*. 1982;17(5):620-4.
94. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F162-6.
95. Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Netw*. 2008;27(6):397-407.
96. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990;336(8730):1519-23.
97. Berseth CL. Gut motility and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 1994;21(2):263-70.
98. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2010;125(4):777-85.
99. Sharma R, Tepas JJ, 3rd, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng RJ, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2007;42(3):454-61.
100. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:305879.
101. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):386-93.
102. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD001970.

103. 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(3):Cd001241.
104. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):1-10.
105. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, Smith EO, Heitkemper MM. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics*. 1999;103(2):434-9.
106. Book LS, Herbst JJ, Atherton SO, Jung AL. Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula. *J Pediatr*. 1975;87(4):602-5.
107. Grantmyre EB, Butler GJ, Gillis DA. Necrotizing enterocolitis after Renografin-76 treatment of meconium ileus. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;136(5):990-1.
108. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F166-9.
109. Rowe MI, Furst AJ, Altman DH, Poole CA. The neonatal response to gastrografin enema. *Pediatrics*. 1971;48(1):29-35.
110. Cox C, Hashem NG, Tebbs J, Bookstaver PB, Iskersky V. Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterocolitis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(4):339-47.
111. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
112. Sharma R, Hudak ML, 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(6):342-7.
113. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51.
114. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
115. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
116. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):1039-42.
117. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007;27(7):437-43.
118. De La Torre CA, Miguel M, Martínez L, Aguilar R, Barrena S, Lassaletta L, et al. [The risk of necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart disease. a single institution-cohort study]. *Cir Pediatr*. 2010;23(2):103-6.
119. Stout G, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol*. 2008;28(8):556-60.

120. Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol.* 2004;24(8):494-9.
121. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160(6):385-91.
122. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health.* 1997;87(12):2026-31.
123. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4):278-85.
124. Morriss FH, Jr., Moore M, Gibson T, West MS. Motility of the small intestine in preterm infants who later have necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990;117(1 Pt 2):S20-3.
125. Bates MD. Development of the enteric nervous system. *Clin Perinatol.* 2002;29(1):97-114.
126. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1991;119(4):630-8.
127. Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(2):170-3.
128. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):Cd000504.
129. 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.
130. 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.* 2015;10:Cd001241.
131. 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.* 2014;12:Cd001970.
132. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):133-54, ix.
133. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Res.* 2015;4.
134. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014;9(3):e90784.
135. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.

136. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis. *Clin Ther*. 2016;38(4):706-15.
137. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernandez N, Solis G, Hernandez-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;79(3):763-72.
138. Torrazza RM, Li N, Neu J. Decoding the enigma of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pathophysiology*. 2014;21(1):21-7.
139. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottiere HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013;62(1):146-58.
140. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2015;78(3):232-8.
141. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, Nelson A, Lanyon C, Perry JD, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101(11):1121-7.
142. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res*. 2008;63(2):117-23.
143. Cassir N, Benamar S, Khalil JB, Croce O, Saint-Faust M, Jacquot A, et al. Clostridium butyricum Strains and Dysbiosis Linked to Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1107-15.
144. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*. 2008;25(2):111-8.
145. Heida FH, van Zoonen AG, Hulscher JB, Te Kiefte BJ, Wessels R, Kooi EM, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):863-70.
146. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, Kirkwood CD, Andrew Ramsden C, Andrianopoulos N, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):644-7.
147. Turcios-Ruiz RM, Axelrod P, St John K, Bullitt E, Donahue J, Robinson N, et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by norovirus in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2008;153(3):339-44.
148. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83304.
149. Eaton S, Zani A, Pierro A, De Coppi P. Stem cells as a potential therapy for necrotizing enterocolitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1683-9.
150. Zampieri N, Zamboni C, Camoglio FS. Necrotizing enterocolitis in multiple gestations: comparison with singletons. *Minerva Pediatr*. 2012;64(1):1-6.
151. Ji J, Ling XB, Zhao Y, Hu Z, Zheng X, Xu Z, et al. A data-driven algorithm integrating clinical and laboratory features for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2014;9(2):e89860.

152. Srinivasjois R, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prediction of progression of definite necrotising enterocolitis to need for surgery or death in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):695-700.
153. Short SS, Papillon S, Berel D, Ford HR, Frykman PK, Kawaguchi A. Late onset of necrotizing enterocolitis in the full-term infant is associated with increased mortality: results from a two-center analysis. *J Pediatr Surg.* 2014;49(6):950-3.
154. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):125-30.
155. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half--today? *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(4):185-98.
156. Patole S. Prevention and treatment of necrotising enterocolitis in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):635-42.
157. Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 1984;73(5):682-8.
158. Halac E, Halac J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr.* 1990;117(1 Pt 1):132-8.
159. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454.
160. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:Cd002971.
161. Sisk PM, Lovelady CA, 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(7):428-33.
162. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Adv Nutr.* 2017;8(1):80-91.
163. Halpern MD, Dvorak B. Does abnormal bile acid metabolism contribute to NEC? *Semin Perinatol.* 2008;32(2):114-21.
164. Dvorak B, Khailova L, Clark JA, Hosseini DM, Arganbright KM, Reynolds CA, et al. Comparison of epidermal growth factor and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for prevention of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(1):11-8.
165. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):369-77.
166. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, 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(4):562-7.e1.

167. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, 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(2):400-6.
168. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F11-4.
169. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F169-75.
170. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):49-67.
171. Schmolzer G, Urlesberger B, Haim M, Kutschera J, Pichler G, Ritschl E, et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(7):573-80.
172. Patole SK, Kadalraja R, Tuladhar R, Almonte R, Muller R, Whitehall JS. Benefits of a standardised feeding regimen during a clinical trial in preterm neonates. *Int J Clin Pract*. 2000;54(7):429-31.
173. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):F147-51.
174. Wiedmeier SE, Henry E, Baer VL, Stoddard RA, Eggert LD, Lambert DK, et al. Center differences in NEC within one health-care system may depend on feeding protocol. *Am J Perinatol*. 2008;25(1):5-11.
175. Kuzma-O'Reilly B, Duenas ML, Greecher C, Kimberlin L, Mujsce D, Miller D, et al. Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):e461-70.
176. Krishnamurthy S, Gupta P, Debnath S, Gomber S. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):42-6.
177. Ganguli K, Walker WA. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S133-8.
178. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):89.
179. Vongbhavit K, Underwood MA. Prevention of Necrotizing Enterocolitis Through Manipulation of the Intestinal Microbiota of the Premature Infant. *Clin Ther*. 2016;38(4):716-32.
180. Wolf HM, Eibl MM. The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;396:37-40.
181. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med*. 1988;319(1):1-7.

182. Lawrence G, Tudehope D, Baumann K, Jeffery H, Gill A, Cole M, et al. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9274):2090-4.
183. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):Cd001816.
184. Foster JP, Cole MJ, Seth R. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd001816.
185. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:Cd007137.
186. Lactoferrin immunoprophylaxis for very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F2-4.
187. Polycarpou E, Zachaki S, Tsofia M, Papaevangelou V, Polycarpou N, Briana DD, et al. Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a double-blind randomized pilot study of efficacy and safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5):617-22.
188. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. Reduced plasma citrulline levels in low birth weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(4):328-32.
189. Mitchell K, Lyttle A, Amin H, Shaireen H, Robertson HL, Lodha AK. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatr*. 2014;14:226.
190. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(5):1209-15.
191. Lu J, Pierce M, Franklin A, Jilling T, Stafforini DM, Caplan M. Dual roles of endogenous platelet-activating factor acetylhydrolase in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2010;68(3):225-30.
192. Yu Y, Shiou SR, Guo Y, Lu L, Westerhoff M, Sun J, et al. Erythropoietin protects epithelial cells from excessive autophagy and apoptosis in experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(7):e69620.
193. Shiou SR, Yu Y, Chen S, Ciancio MJ, Petrof EO, Sun J, et al. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis. *J Biol Chem*. 2011;286(14):12123-32.
194. Yang J, Watkins D, Chen CL, Bhushan B, Zhou Y, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and mesenchymal stem cells act synergistically to prevent experimental necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*. 2012;215(4):534-45.
195. 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(2):e137-42.

196. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129(1):e40-5.
197. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez 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(1):58-66.
198. Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Carbohydrate malabsorption in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1976;57(2):201-4.
199. Cheu HW, Brown DR, Rowe MI. Breath hydrogen excretion as a screening test for the early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child*. 1989;143(2):156-9.
200. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev*. 2017;105:25-33.
201. Daneman A, Woodward S, de Silva M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol*. 1978;7(2):70-7.
202. Kao SC, Smith WL, Franken EA, Jr., Sato Y, Sullivan JH, McGee JA. Contrast enema diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 1992;22(2):115-7.
203. Patton WL, Willmann JK, Lutz AM, Rencken IO, Gooding CA. Worsening enterocolitis in neonates: diagnosis by CT examination of urine after enteral administration of io-hexol. *Pediatr Radiol*. 1999;29(2):95-9.
204. Kirks DR, O'Byrne SA. The value of the lateral abdominal roentgenogram in the diagnosis of neonatal hepatic portal venous gas (HPVG). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;122(1):153-8.
205. Dordelmann M, Rau GA, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, et al. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F183-7.
206. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587-94.
207. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(3):274-82.
208. Yikilmaz A, Hall NJ, Daneman A, Gerstle JT, Navarro OM, Moineddin R, et al. Prospective evaluation of the impact of sonography on the management and surgical intervention of neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(12):1231-40.
209. Maalouf EF, Fagbemi A, Duggan PJ, Jayanthi S, Counsell SJ, Lewis HJ, et al. Magnetic resonance imaging of intestinal necrosis in preterm infants. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):510-4.
210. Okuyama H, Ohfuji S, Hayakawa M, Urushihara N, Yokoi A, Take H, et al. Risk factors for surgical intestinal disorders in VLBW infants: Case-control study. *Pediatr Int*. 2016;58(1):34-9.

211. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg.* 2002;195(6):796-803.
212. 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(11):661-71.
213. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):56-60.
214. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr.* 1990;117(1 Pt 2):S6-13.
215. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg.* 1994;29(8):987-90; discussion 90-1.
216. Blackwood BP, Hunter CJ, Grabowski J. Variability in Antibiotic Regimens for Surgical Necrotizing Enterocolitis Highlights the Need for New Guidelines. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(2):215-20.
217. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:Cd007448.
218. Travadi J, Patole S, Charles A, Dvorak B, Doherty D, Simmer K. Pentoxifylline reduces the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Pediatr Res.* 2006;60(2):185-9.
219. 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):300-9.
220. Tayman C, Uckan D, Kilic E, Ulus AT, Tonbul A, Murat Hirfanoglu I, et al. Mesenchymal stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: a rat study. *Pediatr Res.* 2011;70(5):489-94.
221. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(3):181-90.
222. O'Neill JA, Jr., Stahlman MT, Meng HC. Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications. *Ann Surg.* 1975;182(3):274-9.
223. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JC, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol.* 2008;28(10):665-74.
224. Tepas JJ, 3rd, Leaphart CL, Plumley D, Sharma R, Celso BG, Pieper P, et al. Trajectory of metabolic derangement in infants with necrotizing enterocolitis should drive timing and technique of surgical intervention. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):847-52, 52-4.
225. Bonnard A, Zamakhshary M, Ein S, Moore A, Kim PC. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE II) in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500 g? *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):1170-4.
226. Al-Hudhaif J, Phillips S, Gholum S, Puligandla PP, Flageole H. The timing of enterostomy reversal after necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):924-7.

227. Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1993;28(8):979-81.
228. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):994-8; discussion 8-9.
229. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr.* 2012;160(1):54-9.e2.
230. Rabinowitz JG, Wolf BS, Feller MR, Krasna I. Colonic changes following necrotizing enterocolitis in the newborn. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1968;103(2):359-64.
231. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2004;55(4):622-9.
232. Filan PM, Mills JF, Clarnette TD, Ekert H, Ekert P. Spontaneous liver hemorrhage during laparotomy for necrotizing enterocolitis: a potential role for recombinant factor VIIa. *J Pediatr.* 2005;147(6):857-9.
233. 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(3):696-703.
234. Patel JC, Tepas JJ, 3rd, Huffman SD, Evans JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surg.* 1998;64(6):575-9; discussion 9-80.
235. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Jr., Matsumura JS, Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *Jama.* 2009;302(14):1535-42.
236. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F193-8.
237. Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr.* 2010;157(5):751-6.e1.
238. Stanford A, Upperman JS, Boyle P, Schall L, Ojimba JI, Ford HR. Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2002;37(7):1048-50; discussion -50.
239. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J.* 2012;53(12):826-31.
240. Bracho-Blanchet E, Torrecilla-Navarrete ME, Zalles-Vidal C, Ibarra-Rios D, Fernandez-Portilla E, Davila-Perez R. [Prognostic factors related to mortality in newborns with necrotising enterocolitis]. *Cir Cir.* 2015;83(4):286-91.
241. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care.* 2012;12(2):77-87; quiz 8-9.

242. Palmer SR, Thomas SJ, Cooke RW, Low DC, Fysh WJ, Murphy JF, et al. Birthweight-specific risk factors for necrotising enterocolitis. *J Epidemiol Community Health.* 1987;41(3):210-4.
243. Balanescu RN, Topor L, Dragan GC. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(2):184-8.
244. Khorasani R, Bates DW, Teeger S, Rothschild JM, Adams DF, Seltzer SE. Is terminology used effectively to convey diagnostic certainty in radiology reports? *Acad Radiol.* 2003;10(6):685-8.
245. Patel NH, Lauber PR. The meaning of a nonspecific abdominal gas pattern. *Acad Radiol.* 1995;2(8):667-9.
246. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1688-91.
247. Coursey CA, Hollingsworth CL, Gaca AM, Maxfield C, DeLong D, Bisset G, 3rd. Radiologists' agreement when using a 10-point scale to report abdominal radiographic findings of necrotizing enterocolitis in neonates and infants. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(1):190-7.
248. Federici S, L DEB, Straziuso S, Leva E, Brisighelli G, Mattioli G, et al. Multicenter retrospective study on management and outcome of newborns affected by surgical necrotizing enterocolitis. *Minerva Chir.* 2017.
249. Pumberger W, Kohlhauser C, Mayr M, Pomberger G. Severe liver haemorrhage during laparotomy in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2002;91(11):1260-2.
250. 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(6):984-9; discussion 9-94.
251. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res.* 2009;157(2):275-8.
252. Schimpl G, Hollwarth ME, Fotter R, Becker H. Late intestinal strictures following successful treatment of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:80-3.
253. Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol.* 1994;21(2):365-87.
254. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall NJ, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(1):8-12.
255. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):366-72.
256. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1148-55.

257. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(1):44-51.
258. Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2005;81(1):79-85.
259. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, et al. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017;7:43042.
260. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1072-5; discussion 5-6.
261. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg.* 2015;81(5):438-43.
262. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2000;105(2):379-84.
263. Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, Holman RC, Stoll BJ. Infant and Maternal Risk Factors Related to Necrotizing Enterocolitis-Associated Infant Death in the United States. *Acta Paediatr.* 2016.
264. Allin B, Long AM, Gupta A, Knight M, Lakhoo K. A UK wide cohort study describing management and outcomes for infants with surgical Necrotising Enterocolitis. *Sci Rep.* 2017;7:41149.
265. Kessler U, Mungnirandr A, Nelle M, Nimmo AF, Zachariou Z, Berger S. A simple presurgical necrotizing enterocolitis-mortality scoring system. *J Perinatol.* 2006;26(12):764-8.
266. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2004;39(6):898-901; discussion 898-901.
267. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2001;36(5):799-803.
268. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-a review of randomized controlled trials. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(2):117-21.
269. Luig M, Lui K, Group NAN. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):169-73.
270. Gupta SK, Burke G, Herson VC. Necrotizing enterocolitis: laboratory indicators of surgical disease. *J Pediatr Surg.* 1994;29(11):1472-5.

271. Di Napoli A, Di Lallo D, Perucci CA, Schifano P, Orzalesi M, Franco F, et al. Inter-observer reliability of radiological signs of necrotising enterocolitis in a population of high-risk newborns. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(1):80-7.
272. Rehan VK, Seshia MM, Johnston B, Reed M, Wilmot D, Cook V. Observer variability in interpretation of abdominal radiographs of infants with suspected necrotizing enterocolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 1999;38(11):637-43.
273. Vazquez J, Tejedor JC, Mingo L, Jaureguizar E, Omenaca F, Quero J, et al. [Pathogenic factors and therapeutic criteria in 82 newborn infants with necrotizing enterocolitis]. *An Esp Pediatr.* 1983;18(4):265-72.
274. Arni D, Karam O, Vidal I, Rimensberger PC, Hanquinet S, Wildhaber BE. Are Scores Reliable in Predicting the Need for Surgery and Mortality in Necrotizing Enterocolitis? *Eur J Pediatr Surg.* 2016.
275. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):174-9.
276. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):792-8.
277. Ibanez V, Couselo M, Marijuan V, Vila JJ, Garcia-Sala C. Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis? *Pediatr Surg Int.* 2012;28(3):271-6.
278. Sho S, Neal MD, Sperry J, Hackam DJ. A novel scoring system to predict the development of necrotizing enterocolitis totalis in premature infants. *J Pediatr Surg.* 2014;49(7):1053-6.
279. Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, Brouwers HA, Buurman WA, van Heurn E, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). *PLoS One.* 2014;9(6):e90834.
280. Lopez G, Clifton-Koeppel R, Emil S. Vacuum-assisted closure for complicated neonatal abdominal wounds. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2202-7.
281. Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, Hiorns MP, Alexander N, Azzopardi DV, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2010;125(2):e300-8.
282. Irhimeh MR, Cooney J. Management of Inflammatory Bowel Disease Using Stem Cell Therapy. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2016;11(1):72-7.
283. Ghionzoli M, Cananzi M, Zani A, Rossi CA, Leon FF, Pierro A, et al. Amniotic fluid stem cell migration after intraperitoneal injection in pup rats: implication for therapy. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(1):79-84.

ANEXOS

11.Anexos

ANEXO A)

11.1 Tamaño muestral

Riesgo relativo a detectar:	2,1
Proporción de expuestos:	0,5
Proporción de observaciones censuradas:	0,5
Nivel de confianza o seguridad:	0,95
Poder estadístico:	0,8
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO:	114,07

Sonia Pértega Díaz, Salvador Pita Fernández. Complejo Hospitalario universitario de A Coruña

11.2 ANEXO B)

Dictamen del comité ético de Galicia



Xerencia do Servizo Galego de Saúde

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol,

HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
2. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol es:

Salvador Pita Fernández (Presidente). Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada A Coruña.

Lucía Fuster Sanjurjo (Vicepresidenta). Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada Ferrol

Carlos Rodríguez Moreno (Secretario). Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada Santiago

Natalia Cal Purriños (Vicesecretaria). Licenciada en derecho. Fundación "Profesor Nóvoa Santos". A Coruña

Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora social. Consellería de Sanidad

Begoña Graña Suárez. Médica especialista en Oncología Médica. Área de Gestión Integrada A Coruña

Angel Lopez-Silvarrey Varela. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada A Coruña

Alejandro Pazos Sierra. Médico. Universidad de A Coruña

Gonzalo Peña Pérez. Médico especialista en Cardiología. Hospital de San Rafael. A Coruña

José M^a Rumbo Prieto. Diplomado en enfermería. Área de Gestión Integrada Ferrol

María Isabel Sastre Gervás. Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada A Coruña

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador, en Santiago de Compostela, a 21 de enero de 2015

El Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol,

Carlos Rodríguez Moreno



xerencia.sergas@sergas.es

www.sergas.es

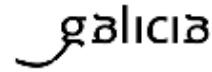
Tel. 881 542 813 - Fax 881 540 307

galicia



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
 Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
 Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
 Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
 Edificio Administrativo San Lázaro
 15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
 Tel: 881 546425; celco@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/01/2015 el estudio:

Título: Estudio de la correlación clínico-quirúrgica de factores pronósticos y terapéuticos en neonatos afectados de enterocolitis necrotizante

Promotor: Miriam García González

Tipo de estudio: Otros

Version:

Código del Promotor:

Código de Registro: 2014/504

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE*** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	Miriam García González

* Le recordamos que el inicio de los estudios de investigación debe ser posterior a la emisión de dictamen favorable por el comité. Debe modificar el cronograma

En Santiago de Compostela, a
 El secretario



ANEXO C)

11.3. Documento de consentimiento informado de pacientes en seguimiento actual

Documento de consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN PADRE/MADRE/ TUTOR LEGAL:

TITULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DE LA CORRELACION CLINICO-QUIRURGICA DE FACTORES PRONOSTICOS Y TERAPEUTICOS EN NEONATOS AFECTOS DE ENTEROCOLITIS NECROTI-ZANTE.

INVESTIGADOR: MIRIAM GARCIA GONZALEZ

CENTRO: COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE A CORUÑA

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se ofrece a participar a su hijo. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide autorizar la participación de su hijo en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir que su hijo participe o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd. puede decidir la no participación de su hijo o, si acepta su participación, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que su hijo tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El motivo de esta investigación es determinar qué factores o asociación de los mismos, tienen una mayor correlación entre los síntomas de la enfermedad que presenta su hijo y los hallazgos encontrados en la operación de los pacientes que necesitan una cirugía para el tratamiento de esta enfermedad.

Así conociendo esto, podremos seleccionar pacientes que tienen alto riesgo de necesitar una operación quirúrgica, para darles un correctotratamiento a su enfermedad.

En estos pacientes de alto riesgo extremaremos el control clínico y podremos realizar el mejor tratamiento para ellos.

La enterocolitis necrotizante es una enfermedad cuyos síntomas y signos son a menudo muy poco específicos y la mayoría comunes a otras enfermedades como son las infecciones generalizadas que se originan en el aparato digestivo.

Esta falta de síntomas específicos origina una falta de acuerdo sobre cuándo y cómo estos pacientes necesitan una cirugía.

Solo algunos datos radiológicos como la presencia de aire en la placa de rayos del abdomen de su hijo, la obstrucción del intestino que evoluciona mal, y otros datos clínicos como empeoramiento grave del paciente se consideran indicaciones para la operación de su hijo y son en esta enfermedad ya datos tardíos en la evolución de la misma.

Es por todo esto que uno de los principales problemas en el manejo de estos pacientes reside en la elección del momento más adecuado para llevar a cabo la intervención quirúrgica.

A pesar de los avances médicos en el manejo de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos la mortalidad asociada se mantiene prácticamente invariable, es por ello que nuestro estudio trata de dilucidar mediante la recopilación de información de los pacientes afectados de esta entidad y atendidos en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña cuales son las variables de mayor importancia a la hora del manejo de estos pacientes.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población objeto de la investigación. Vd. es invitado a participar porque su hijo está dentro del grupo de pacientes afectados de enterocolitis necrotizante que ha recibido tratamiento en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

¿En qué consiste mi participación?

Si usted da su consentimiento, la historia de su hijo será revisada, recogiendo y recopilando diversos datos de la historia clínica y entrará a formar parte del estudio.

La incorporación de los datos de la historia clínica de su hijo no implicará ninguna variación en el tratamiento actual de su hijo.

Su participación no implicará ningún tiempo adicional en las próximas consultas de su hijo.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Su participación en este estudio no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual.

¿Obtendrá mi hijo algún beneficio por participar?

No se puede asegurar que su hijo obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la enterocolitis necrotizante. *Esta información podría contribuir a aumentar el conocimiento de la enfermedad.*

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de los datos de su hijo?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento, RD 1720/2007. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sus datos llevarán un código que no permite identificarlos directamente. La relación entre los códigos y su identidad será custodiada por el investigador. Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. En situaciones de urgencia médica o requerimiento legal las personas indicadas podrán consultarlos. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Su médico de familia puede, si Vd. lo desea, recibir información sobre su participación en este estudio.

Los datos serán recogidos y conservados de forma codificada hasta terminar el estudio. El responsable de la custodia de los datos es la Dra. García.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá ninguna retribución por la dedicación al estudio. El centro sanitario tampoco recibirá aportaciones económicas por la realización del ensayo.

Vd. no será retribuido por participar

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con la Dra. García en el teléfono 981 130 404, Extensión 292301, o en el correo electrónico Miriam.García.Gonzalez@sergas.es para más información, o en caso de emergencias.

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN CLINICO-CIRÚRGICA DE FACTORES PRONÓSTICOS Y TERAPEUTICOS EN NEONATOS AFECTOS DE ENTEROCOLITITIS NECROTIZANTE.

Yo, _____, representante legal de _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con la Dra. García González y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Asdo.: O/a representantes legales,

MADRE PADRE

Nombres y apellidos:

Data:

En caso de que solo firme uno de los padres, se explicita a continuación que el otro consiente:

.....

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimiento

Nombre y apellidos:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA A PARTICIPACIÓN
NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: ESTUDO DA CORRELACIÓN CLINICO-CIRÚRXICA DE FACTORES PRONÓ-
TICOS E TERAPEUTICOS EN NEONATOS AFECTOS DE ENTEROCOLITE NECROTIZANTE.

Eu, _____, representante legal de _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: Dra. García e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercute nos seus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para que participe neste estudo.

Asdo.: O/a representante legal,

NAI PAI

Nomes e apelidos:

Data:

No caso de que firme so un dos proxenitores, se explicita a continuación de que o outro consente.....

Asdo.: O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Data:

ANEXO D)

11.4. Publicaciones derivadas de esta tesis

NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY FOR COMPLICATED ABDOMINAL LAPAROTOMY IN NEON NECROTIZING ENTEROCOLITIS. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.

Miriam García González¹. Isabel Casal Beloy¹. Alba Gómez Dovigo². Lorena Miguez Fortes¹. T Dargallo Carbonell¹. Salvador Pita Fernández³. Jesús Caramés Bouzán¹.

¹ Department of Pediatric Surgery. A Coruña's University Hospital.

² Department of General Surgery. A Coruña's University Hospital.

³ Clinical Epidemiology and Biostatistics Research Group, (INIBIC), A Coruña's University Hospital (CHUAC), SERGAS, University of A Coruña, Spain.

Corresponding author: Miriam García González.

Email: Miriam.ciruped@gmail.com

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

As Xubias de abaixo s/n. 15006 A Coruña.

Phone number 0034651367338

The authors report no declarations of interest.

NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY FOR COMPLICATED ABDOMINAL LAPAROTOMY IN NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS.

CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.

ABSTRACT:

Necrotizing enterocolitis NEC is the most common surgical emergency in neonatal intensive care units.

Among patients with NEC, those that required surgery experience the poorest outcomes and highest mortality and morbidity.

Negative pressure wound therapy, NPWT, is a dynamic and non invasive system for improve wound healing. This system is based on applying air suction at a controlled sub-atmospheric pressure. The most important benefits of this therapy include a reduction in the wound area with induction of new granulation tissue formation, effective wound cleansing, removal of small tissue by suction, and the continuous removal of wound exudates.

Wound management in children has traditionally consisted of daily dressings. The utility of negative pressure in the management of adults with complicated abdominal wounds has been well documented. In children there are only a few reports of the use of NPWT, and especially for the treatment of complications of neonatal surgery.

We presented the use of the system RENASYS® from Smith and Nephew in a necrotizing enterocolitis complicated laparotomy. In the case we describe, the use of negative pressure was a safe and successful method for the treatment of a complicated abdominal wound in the presence of stomas.

NPWT can improve and accelerate abdominal wound healing safely in neonatal patients.

KEYWORDS: Necrotizing, enterocolitis, vacuum, abdominal wound, stoma.

TEXT:**INTRODUCTION:**

Necrotizing enterocolitis, NEC, is the most common gastrointestinal emergency in the preterm infant and is associated with high mortality and morbidity (1).

The incidence of NEC varies between countries and neonatal intensive care units, NICUs.

Is an inflammatory intestinal disorder primarily seen in preterm infants, characterized by variable damage to the intestinal tract, ranging from mucosal injury to full-thickness necrosis and perforation.

Approximately one half of NEC cases can be managed medically, using gastric decompression, bowel rest, and intravenous antibiotics. However, in up to 50% of infants the disease progresses to a severe stage and surgical treatment is needed (2).

Though the spectrum of NEC severity is wide from feeding intolerance to sepsis and death, the vast majority of the morbidity and mortality occurs in infants requiring surgical intervention (3).

The standard surgical approach for NEC is an open laparotomy with gangrenous or perforated bowel resection and stoma creation.

But frequently these patients are in a critical state that complicates their wound healing and causes complications as infection, dehiscence of the surgical wound, or opening of the abdominal wall.

Negative pressure wound therapy has been used in adult patients since 40s. Due to the importance in health management of controlling cost and resources, this therapy represents in adults a useful tool, especially to reduce hospital stay, costs and improve the quality of life of the patients (4).

In the last decade NPWT has become an accepted modality for children with complex wounds, abdominal wall defects and damage control situations for critically ill patients (5). However, neonatal NPWT experience in the post operative of a laparotomy performed in a newborn suffering from necrotizing enterocolitis remains scant (6).

This system promotes wound healing decreasing exudates levels, tissue edema, and wound volume and increasing wound edge contraction, vascular and lymphatic flow and angiogenesis, and granular tissue formation (7).

The purpose of this study is to present the use of NPWT in a necrotizing enterocolitis complicated laparotomy. We present the use of negative pressure as a method for the treatment of complicated abdominal wound in the presence of stomas in the neonatal population.

The study was carried out according to the principles laid down in the Declaration of Helsinki and ensuring compliance with Spanish Decree 29/2009, which regulates the use of and access to electronic medical records. Informed consent of the parents was obtained for the use of photographs of their son.

CASE REPORT:

The patient we present is a 3-day-old premature baby, born at a Coruña's Hospital by vaginal delivery at the 35th week of a twin pregnancy.

The pregnancy was under doctor care without interest background, all the prenatal ultrasound were normal.

Thirty six hours after birth the patient presents rectal bleeding and abdominal distension.

Initially the patient is managed medically, using gastric decompression, bowel rest, and intravenous antibiotics. In the simple abdominal radiography pneumatosis intestinalis was observed and the laboratory findings showed a decreased platelets and leukocytosis.

After several hours of medical management the patient presented clinical deterioration with temperature instability, apneas and an increase of abdominal distension with erythema.

Exploratory midline laparotomy was made in the third day of life. Ten centimeters of ileum distal presented necrosis and were resected. An ileostomy was performed. A Penrose drainage was left in the surgical site.

In the five day post operatory the laparotomy presented a dehiscence until peritoneum from the overall abdominal wall, (image 1).

A NPWT system was settled with an intermitted negative wound pressure of 50 mm Hg. The evolution was satisfactory without pain and with good electrolyte control. After the first hours the pressure was increased until 60mm Hg.

A dressing was trimmed cutting it until it fits to the size of the dehiscence, (image 2), an adhesive drape, (image 3) and vacuum pad image 4 were placed.

The dressing was changed every 48-72 in function of the aspect of the wound (image 5).

Fluids removed by the system was replenish every day.

The ileostomy was isolated from the system without difficulty despite the small space between both, (image 6). The surrounding skin tolerated the system without any complications.

The NWPT system was applied four times and the dressing was changed in a two-day period.

After seven days the abdominal wall was completed granulated and a simple cure was performed, (image 7). There were no complications. The patient was discharged in the 15 day after surgery with the stoma and the abdominal wall completely healed, waiting for a reconstructive intestinal surgery.

CONCLUSIONS:

Despite decades of advances in the management of most neonatal morbidities, the mortality and morbidity related to NEC remains high, especially in those that required surgery.

The NPWT system protects the wound from contamination while the negative pressure applied prevents tissue fluid retention, promotes blood flow, favors granulation, tissue formation, and decreases bacterial cell count (8).

This system has been applied successfully in adults and children with postcardiac surgery sternal problems, but few reports describe the use of this system in neonates, especially in necrotizing enterocolitis.

Lorca García et al reported in 2011 the use of VAC in two cases of necrotizing enterocolitis, one of the patients was 7 days old and the other 23 with good results.

Lopez, Clifton and Emil presented a review in 2008 of the use of VAC for complicated abdominal wounds in neonates, and presented three patients with NEC, 141, 45 and 51 days all of age at VAC use (6).

More recently Gutierrez presented the largest reported serie of infants and children with an open abdomen managed with negative pressure wound therapy, and included two cases of NEC, 10 and 11 days old with different results (9).

We presented the use of NPWT in a six days old patient with excellent evolution and without adverse effects.

NPWT in comparison with the traditionally daily dressing for the treatment of complex wounds in neonatal patients, has been postulated as a new method that decreases time necessary for wound closure, shortening hospitalization length stay and improving quality of life.

In our neonatal patient negative pressure wound therapy, has been a highly effective and well tolerated method for the treatment of a complex wound in the presence of stomas.

OUTCOMES OF REFERENCES CITED THROUGHOUT THE MANUSCRIPT:

Reference	Year	Country	n	
Gutierrez IM, Gollin G. <u>Negative pressure wound therapy for children with an open abdomen.</u> Langenbecks Arch Surg. 2012;397(8):1353-7.	2012	USA	25	Children who were treated with negative pressure wound therapy (NPWT) for an open abdomen. Twenty-five subjects were identified. NPWT was accomplished with the vacuum-assisted closure (VAC®) system in all patients. <i>OUTCOMES:</i> NPWT was accomplished in all patients. The median duration for NPWT was 4.5 days. In 16 subjects, the abdomen was closed successfully after NPWT. In 14 children, the abdominal wall fascia was successfully approximated, and two children underwent a patch abdominal closure. But nine subjects died before an abdominal closure could be attempted. Only two (12.5%) children developed enterocutaneous fistulae.
Halvorson J(1), Jinnah R, Kulp B, Frino J. <u>Use of vacuum-assisted closure in pediatric open fractures with a focus on the rate of infection.</u> Orthopedics. 2011 Jul 7;34(7):e256-60.	2011	USA	28	A retrospective chart review spanning 4.5 years of all pediatric patients younger than 18 years with an open fracture initially treated with VAC therapy was conducted. This yielded 28 patients with 37 open fractures aged 2 to 17 years who were initially treated with wound VAC therapy. <i>OUTCOMES:</i> Of 37 open pediatric fractures treated with a wound VAC, there were no cases of superficial infection and 2 cases of deep infection for an overall infection rate of 5%.
Lorca García C, Pérez García A, Hortelano Otero, et al. Experience and results with the use of vacuum assisted therapy at the children's Hospital La Fe, Valencia (Spain).	2011	Spain	10	We report our experience in the use of vacuum therapy in paediatric patients in the Plastic and Reconstructive Surgery Department in La Fe University Hospital, Valencia, Spain, between 2007 and 2010. <i>OUTCOMES:</i> Good evolution in all patients just referring one patient who needs pressure decrease for pain.
Lopez G, Clifton-Koeppel R, Emil S. <u>Vacuum-assisted closure for complicated neonatal abdominal wounds.</u> J Pediatr Surg. 2008;43(12):2202-7.	2008	USA	8	A neonatal VAC protocol was instituted in 2004. Ten VAC applications occurred in 8 neonates for a 3-year period. <i>OUTCOMES:</i> Complete wound closure in all cases and did not result in any local or systemic complications.

Image 1. Abdominal wall dehiscence.



Image 2. Dressings.



Image 3. Device colocation.



Image 4. Final result after 7 days.



1. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J.* 2012;53(12):826-31.
2. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(2):98-109.
3. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-a review of randomized controlled trials. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(2):117-21.
4. Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2008;17(2):71-8.
5. Sea S, Meckmongkol T, Moront ML, Timmapuri S, Prasad R, Schwartz MZ, et al. Vacuum-assisted closure: a novel method of managing surgical necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(1):41-5.
6. Lopez G, Clifton-Koeppel R, Emil S. Vacuum-assisted closure for complicated neonatal abdominal wounds. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2202-7.
7. Teot L, Guillot-Masanovic M, Miquel P, Truchetet F, Meaume S, Dompormartin A, et al. Clinical impact of negative-pressure wound therapy: a 1,126-patient observational prospective study. *Wound Repair Regen.* 2014;22(3):341-50.
8. Obdeijn MC, de Lange MY, Lichtendahl DH, de Boer WJ. Vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2358-60.
9. Gutierrez IM, Gollin G. Negative pressure wound therapy for children with an open abdomen. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(8):1353-7.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51.



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años

Miriam García-González^{a,*}, Salvador Pita-Fernández^b y Jesús Caramés-Bouzán^a

^a Servicio de Cirugía Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^b Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 24 de octubre de 2016; aceptado el 25 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enterocolitis
necrosante;
Epidemiología;
Neonatal;
Estadística

Resumen

Antecedentes: La enterocolitis necrosante neonatal es la emergencia gastrointestinal de mayor letalidad. La incidencia y mortalidad permanecen estables en los últimos años a pesar de los avances en los cuidados intensivos neonatales.

El objetivo de este estudio es describir las características generales de los pacientes con enterocolitis necrosante diagnosticados en el Hospital Teresa Herrera de La Coruña, España, en los últimos 12 años.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo evaluando las historias clínicas y recogiendo variables demográficas, datos gestacionales, antecedentes perinatales, manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas, manejo terapéutico perinatal y eventos en el seguimiento de los pacientes con enterocolitis necrosante diagnosticados y tratados entre los años 2003 y 2015.

Resultados: Un total de 124 pacientes cumplen criterios de inclusión en el estudio. La media de edad gestacional es de 33 semanas y permanece estable en oposición a otros estudios. El peso medio de nuestros pacientes se sitúa en 1,873 g. En nuestra serie de casos ha habido un progresivo y significativo aumento de la edad materna, así como de la tasa de gestaciones artificiales y nacimientos múltiples. Han requerido tratamiento quirúrgico el 38.7% de nuestros pacientes y la tasa de letalidad se sitúa en el 11.4%.

* Autor para correspondencia. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xubias de Abajo s/n, 15006 A Coruña, España. Teléfono 0034651367338.

Correo electrónico: miriam.ciruped@gmail.com (M. García-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

0009-7411/© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

Discusión: La enterocolitis necrosante neonatal representa, a pesar de los avances en los cuidados pre y perinatales, la principal causa de mortalidad en el paciente prematuro, con una incidencia y letalidad estables en las últimas décadas. Se necesitan más estudios reglados que permitan identificar tanto factores de riesgo como protectores para disminuir la morbimortalidad de esta entidad.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Necrotizing enterocolitis;
Epidemiology;
Neonatal;
Statistics

Analysis of population characteristics of infants affected by necrotizing enterocolitis in a tertiary centre in the last 12 years**Abstract**

Background: Necrotizing enterocolitis is the most lethal gastrointestinal emergency in the neonatal period. Incidence and mortality have remained stable in recent years despite advances in neonatal intensive care.

The aim of this study is to show the general characteristics of patients diagnosed with necrotizing enterocolitis at Teresa Herrera's Hospital (La Coruna, Spain) in the last 12 years.

Material and methods: This study makes a retrospective and prospective descriptive analysis, evaluating the medical records and collecting radiological demographic variables, gestational data, perinatal history, clinical, analytical and perinatal therapeutic management and events in patients diagnosed with and treated for necrotizing enterocolitis between 2003 and 2015.

Results: A total of 124 patients met the criteria for inclusion in the study. The mean gestational age of our patients was 33 weeks and remained stable compared with other studies. The average weight of our patients was 1,873 g. In our series of cases there was a progressive and significant increase in maternal age and the rate of artificial pregnancies and multiple births. In our series 38.7% of our patients required surgical treatment and the fatality rate was 11.4%.

Discussion: Despite advances in pre- and perinatal care necrotizing enterocolitis represents the leading cause of premature mortality. Incidence has remained unchanged in recent decades. More studies are required to identify both, risk and protective factors to reduce the morbidity and mortality of this entity.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La enterocolitis necrosante es una patología devastadora que constituye la emergencia gastrointestinal que con mayor frecuencia afecta a los recién nacidos, y la mortalidad asociada a ella es elevada.

El término «enterocolitis necrosante» fue descrito por primera vez en la literatura europea en los años cincuenta, cuando Schmid y Quaiser describen un cuadro clínico que produce la muerte del niño a causa de lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal¹. No obstante, no fue hasta 1960 cuando Barlow presenta una serie de 64 pacientes con enterocolitis que reconoce como una entidad clínica definida².

La incidencia varía según las series de 0.5 a 5 por cada 1,000 recién nacidos vivos³. Afecta casi exclusivamente a prematuros, con especial incidencia en los de muy bajo peso al nacimiento. Su incidencia aumenta en forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento⁴, estimándose una tasa de entre el 6 y el 7% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento (menor de 1,500 g)^{5,6}, y la misma aumenta hasta el 14% en los recién nacidos menores de 1,000 g⁷.

En cuanto a la edad gestacional, hasta el 90% de los afectados son menores de 34 semanas de gestación⁸.

Epidemiológicamente esta entidad representa un 7.7 por cada 100 ingresos en unidades de cuidado neonatal⁹. La edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas, con un peso al nacimiento de 1,400 g.

En las últimas décadas diversos estudios estiman una incidencia que se ha mantenido estable debido a un descenso de la incidencia en niños a término o poco prematuros, pacientes afectados en la era presurfactante, pero ha aumentado en prematuros extremos que antes no sobrevivían¹⁰.

Así, el aumento de la incidencia de prematuros extremos en las últimas décadas se relaciona con diversos factores, entre los que destacan el ascenso de la edad materna, una mayor tasa de embarazos conseguidos mediante técnicas de reproducción asistida y una mejora de los cuidados pre y perinatales, lo que conlleva un aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, que en la actualidad constituyen la población con mayor riesgo del desarrollo de esta entidad.

Así mismo, a pesar de los avances médicos en el manejo de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos, la

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

mortalidad asociada se mantiene prácticamente invariable¹¹ y se estima entre un 20 y un 40%¹², y hasta un 50% cuando el paciente requiere intervención quirúrgica¹³.

La mayor parte de los casos de enterocolitis necrosante se presentan de forma esporádica. Sin embargo, surge también en brotes epidémicos temporales y geográficos, en los cuales se encuentran características diferentes, como mayor peso al nacimiento, menor número de complicaciones y tasas superiores de supervivencia, lo cual también avala el origen infeccioso de esta entidad.

A pesar de los numerosos estudios realizados, la fisiopatología de esta entidad continúa siendo poco definida. Para explicar la etiología de la enterocolitis necrosante se han propuesto diversas teorías y mecanismos lesivos.

A pesar de las investigaciones realizadas en las últimas décadas, la etiología permanece poco definida y un solo mecanismo no explica la patogénesis de la enfermedad. En la mayoría de los casos son múltiples los factores que se identifican como responsables del inicio de una secuencia de eventos que finaliza con la necrosis intestinal. Dichos «eventos gatillo» pueden actuar de forma aislada o conjunta, no siendo necesaria la presencia simultánea de todos ellos. Así, se considera que son 3 los factores determinantes de esta entidad: prematuridad, colonización bacteriana y alimentación enteral precoz¹⁴.

Por tanto, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la enfermedad es el resultado final de un proceso multifactorial en un paciente predispuesto y que provoca una respuesta inflamatoria con necrosis de la pared intestinal.

El cuadro clínico de estos pacientes es muy variable, desde distensión abdominal o intolerancia alimentaria hasta un cuadro súbito y fulminante con peritonitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y muerte.

En cuanto al inicio de la enfermedad, existe una relación inversa con la edad gestacional: a menor edad gestacional, más tardío es el comienzo de la enterocolitis necrosante. Así, en los pacientes a término las manifestaciones ocurren en los primeros días de vida, mientras que en los prematuros la media de inicio es de 2 a 4 semanas.

La radiología es un aspecto fundamental en el diagnóstico y seguimiento de esta entidad, y la distensión de asas es el hallazgo radiológico más frecuente. Otros, como neumatosis (patognomónico de enterocolitis) o gas portal, pueden orientarnos sobre la severidad de la afectación, siendo el neumoperitoneo definitorio del abordaje quirúrgico de estos pacientes.

En cuanto a la clasificación, en 1978 Bell introdujo una clasificación de ECN en 3 estadios, de acuerdo a manifestaciones gastrointestinales, sistémicas y radiológicas. Posteriormente Kliegman y Walsh modificaron en 1986 esta clasificación, siendo actualmente esta última la más empleada para establecer conductas terapéuticas y pronósticas.

El tratamiento de estos niños se basa en 2 estrategias: médica y quirúrgica, siendo esta última objeto de controversia, dado que no está establecido el momento preciso de actuación, aunque idealmente se describe este como «necrosis intestinal sin perforación».

Aproximadamente el 70% de los pacientes con enterocolitis necrosante pueden ser manejados con tratamiento

conservador; el resto evoluciona hacia estadios más avanzados de la enfermedad y requiere tratamiento quirúrgico.

Material y métodos

Un total de 124 pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrosante son incluidos en el estudio. Estos pacientes presentan una media de seguimiento de 2.5 meses y un seguimiento total generado de 304.9 meses.

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo analizando las historias clínicas y recogiendo variables demográficas, datos gestacionales, antecedentes perinatales, manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas, manejo terapéutico perinatal y eventos en el seguimiento de los pacientes con enterocolitis necrosante diagnosticados y tratados en el Hospital Materno Infantil Teresa Herrera de La Coruña, España, entre los años 2003 y 2015.

El diagnóstico se ha realizado basándonos en criterios clínicos, radiológicos e histopatológicos según la clasificación de Bell modificada, y así incluimos pacientes en estadio II o III de esta clasificación.

Excluimos los pacientes que no cumplían criterios de inclusión en el estudio: remitidos desde otros centros sin datos iniciales de diagnóstico de enterocolitis necrosante, aquellos con hallazgo intraoperatorio de perforación intestinal focal, o que no firmen el consentimiento informado.

El estudio presentado está validado tanto por el comité de ética del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña como por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia. Este es un estudio retrospectivo donde algunos de los pacientes han fallecido y otros han tenido la patología objeto de estudio hace 10 años. Es por ello que el consentimiento informado en la mayoría de estos pacientes es inviable. Es por ello que para este grupo de pacientes solicitamos la autorización para revisar su historia clínica, teniendo en consideración:

La Ley 41/2002 básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

La Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes.

El Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.

El cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal, y el reglamento que la desarrolla.

En dichos pacientes garantizamos la no identificación de los pacientes a través de un proceso de codificación.

De los pacientes diagnosticados en el curso de 2015 y que en la actualidad están sometidos a un proceso de seguimiento solicitaremos el consentimiento informado de los padres o tutores legales.

Este tamaño muestral (n = 124) nos permite estimar parámetros de interés con un intervalo de confianza del 95% ($\alpha = 0.005$ y una precisión de 8.9%). Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se han expresado en valores absolutos (n) y como porcentaje, con estimación del intervalo de confianza (CI) del 95%. La

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

comparación de variables cuantitativas se ha realizado utilizando la t de Student o el test de Mann-Whitney dependiendo de la normalidad, para cuyo análisis se ha utilizado el test de Komogorov-Smirnov. La asociación entre variables ha sido analizada utilizando el test de chi-cuadrado de Pearson.

Resultados

Un total de 124 pacientes son incluidos en el estudio.

Las características generales de la muestra estudiada se muestran en la [tabla 1](#).

La mediana de edad gestacional de nuestra serie de casos se sitúa en 33 semanas.

En nuestro estudio, un total de 45 neonatos presentaban una edad gestacional al nacimiento superior a 34 semanas, lo que constituye un 36% del total de casos analizados, elevado respecto a otras series, que reportan una tasa en torno al 10-15% de pacientes con enterocolitis necrosante

VARIABLES	%	IC 95%	Media ± DE	Mediana
Tabla 1 Descripción de los pacientes estudiados según los antecedentes perinatales y la comorbilidad				
Demográficas				
Sexo, n (%)				
Niño	77 (62.1)	53.1-71.0		
Niña	47 (37.9)	28.9-46.8		
Edad materna al nacimiento (años)			32.0 ± 6.2	32
Datos gestacionales				
Tipo de embarazo				
Único	82.3	75.1-89.3		
Múltiple	17.7	10.6-24.8		
Tipo de gestación				
Espontánea	83.9	76.9-90.7		
Artificial	16.1	9.2-23.0		
Edad gestacional (semanas)	98.4		33 ± 4.2	33
Edad al diagnóstico (días)			10.1 ± 9.2	8
Test estreptococo	8.9	10.7-38.1		
Crecimiento intrauterino retrasado	18.5	11.3-25.7		
Bajo peso edad gestacional	17.7	10.6-24.8		
Oligoamnios	16.1	9.2-23.0		
Síndrome asociado	2.4	0.5-6.9		
Tratamiento preparto				
Corticoides previos	40.3	31.3-49.3		
Antecedentes perinatales				
Líquido amniótico				
Claro	89.5	83.7-95.3		
Teñido	10.5	4.7-16.2		
Tipo de parto				
Vaginal	58.9	49.9-67.9		
Cesárea	51.1	32.1-50.2		
Parto instrumentado	6.5	1.7-11.1		
Peso al nacimiento (gramos)			1,873.8 ± 807.9	1,780
Apgar al minuto 1			7.2 ± 1.9	8
Apgar al minuto 5			8.3 ± 1.6	9
Manifestaciones clínicas perinatales				
Distrés respiratorio	47.6	38.4-56.8		
Bradycardia	21.8	14.1-29.4		
Manejo terapéutico perinatal				
Surfactante	25	16.9-33.0		
Ventilación mecánica	33.1	24.4-41.7		
Horas de ventilación mecánica			121.3 ± 182.7	72
SopORTE ionotrópico	12.9	6.6-19.2		
Nutrición enteral	92.7	87.8-97.7		
Cateterización umbilical	52.4	43.2-61.6		
Trasfusión hemoderivados	16.9	9.9-23.9		
Antibioticoterapia previa	71	62.6-79.3		

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

a término¹⁵. Esta edad media es debida en gran medida a los casos registrados al inicio de nuestra serie entre los años 2003 y 2009, años en los que se produce la gran revolución en el cuidado del prematuro extremo.

Existe un discreto predominio del sexo masculino (62.1% vs 37.9%), en concordancia con lo ya descrito en la literatura.

Han tenido antecedentes de gestación artificial el 16.1%, y la mediana de la edad materna ha sido de 32 años.

A lo largo del periodo estudiado se ha producido un progresivo y significativo aumento de la edad materna, desde el periodo 2003-2006, que presentaban una media de edad de 30.69 ± 6.3 años, vs 34.09 ± 5.5 años del periodo 2011-2015.

Se ha producido un progresivo incremento de las gestaciones artificiales, pasando del 16.1% en el periodo 2003-2006 al 25.7% en el periodo 2011-2015.

A su vez, han presentado gestaciones múltiples el 17.7% de los pacientes. Dicha prevalencia de gestaciones múltiples se ha incrementado en el periodo de estudio aunque no de forma significativa, evolucionando del 16.1% en el periodo

2003-2006 al 18.2% en el periodo 2007-2010 y al 20% en el periodo 2011-2015.

En cuanto a la cateterización umbilical como factor de riesgo descrito en la literatura¹⁶, cabe destacar que en nuestra serie el 52% de nuestros pacientes habían sido portadores de tutor umbilical.

El 40.3% de nuestros pacientes recibieron tratamiento corticoideo prenatal, siendo este un factor protector según diversos estudios publicados.

La media de comienzo de la enfermedad de nuestros pacientes es de 10 días, y en correlación con los estudios previos, más tardía a más prematuridad.

En nuestra serie, el 93% de los pacientes habían recibido nutrición enteral antes del comienzo de la enfermedad, de manera concordante según la literatura publicada.

En cuanto a factores sugestivos de isquemia intestinal, el 10.5% de nuestros pacientes presentaban ductus arterioso persistente al nacimiento y hasta el 18.5% anomalías cardíacas asociadas, siendo estos pacientes los de mayor edad gestacional y mayor peso al nacimiento.

Tabla 2 Descripción de los pacientes estudiados según las manifestaciones clínicas

	%	IC 95%	Media ± DE	Mediana
<i>Datos clínicos</i>				
Fiebre al diagnóstico	40.7	31.5-49.7		
Residuo gástrico al diagnóstico	66.1	57.3-74.9		
Vómitos al diagnóstico	15.7	8.8-22.6		
Rectorragia al diagnóstico	97.6	93.0-99.5		
Apnea al diagnóstico	33.3	24.6-42.1		
Frecuencia cardíaca al diagnóstico			147 ± 17	147
Fiebre prequirúrgica	27.6	13.8-41.5		
Residuo gástrico prequirúrgico	75	61.7-88.3		
Vómitos prequirúrgicos	2.1	0.1-11.0		
Rectorragia prequirúrgica	97.9	88.7-99.9		
Apnea prequirúrgica	43.8	28.7-58.8		
Frecuencia cardíaca prequirúrgica			157.7 ± 14.9	157
<i>Exploración física</i>				
Letargo al diagnóstico	52.5	43.1-61.8		
Irritabilidad al diagnóstico	26.31	14.0-38.6		
Distensión abdominal diagnóstico	100	97.0-100		
Eritema al diagnóstico	2.5	0.5-7.0		
Empastamiento abdominal al diagnóstico	7.4	2.3-12.4		
Masa abdominal al diagnóstico	1.6	0.2-5.8		
Dolor al diagnóstico	36.3	27.9-45.8		
Letargo prequirúrgico	71.1	56.7-85.5		
Irritabilidad prequirúrgica	7.8	0.9-25.1		
Distensión abdominal prequirúrgica	100	92.6-100		
Eritema prequirúrgico	33.4	18.9-47.7		
Empastamiento abdominal prequirúrgico	55.3	40-70.5		
Masa abdominal prequirúrgica	4.2	0.5-14.2		
Dolor prequirúrgico	83.3	71.7-94.9		
<i>Otros datos</i>				
Frecuencia cardíaca al diagnóstico			147 ± 17	147
Coagulopatía al diagnóstico	41.2	31.1-51.2		
Frecuencia cardíaca prequirúrgica			157.7 ± 14.9	157
Coagulopatía prequirúrgica	94.9	82.7-99.3		

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

La manifestación clínica más frecuente (tabla 2) ha sido la rectorragia (97.6%), seguida del residuo gástrico (66.1%).

Todos los pacientes han presentado en la exploración física distensión abdominal, seguida en frecuencia de letargo (52.5%).

Cabe señalar también que el 47.6% de los niños han presentado perinatalmente distrés respiratorio, descrito en la literatura reciente como uno de los factores de riesgo de más relevancia para el desarrollo de esta entidad¹⁷.

En cuanto a los gérmenes implicados en nuestra serie de casos y de acuerdo a la bibliografía publicada, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Staphylococcus* son los aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos de nuestros pacientes¹⁸. Se considera que, secundariamente a la translocación bacteriana de la pared intestinal, el 20-30% de estos pacientes

pueden tener bacteriemia asociada, tal como se muestra en nuestra serie (15.3%).

El resto de los parámetros analíticos se muestran en la tabla 3, donde se objetiva que el 24% de los pacientes tienen glucemia mayor de 126 mg/dl al diagnóstico, el 4.3% tienen trombocitopenia severa (menor de 60,000 plaquetas), el 9.4% presentan leucopenia severa (menor de 3,500) y el 24%, acidosis ($\text{pH} \leq 7.30$). Presentan coagulopatía el 41.2%.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes han sido la dilatación de asas (99.2%) y la neumatosis intestinal (43.5%) (tabla 4).

El 38.7% de los pacientes han requerido tratamiento quirúrgico, habiendo precisado resecciones mayores de 15 cm el 11.3%. En el acto quirúrgico se encontró perforación

Tabla 3 Descripción de los pacientes estudiados según los parámetros analíticos

	%	IC 95%	Media \pm DE	Mediana
Parámetros analíticos				
Glucemia (mg/dl)			102.4 \pm 55.4	85
Creatinina (mg/dl)			0.63 \pm 0.35	0.6
Sodio al diagnóstico (mEq/l)			136.9 \pm 4.8	138
Hematocrito al diagnóstico (%)			42.21 \pm 9.5	41.4
Hemoglobina al diagnóstico (g/dl)			14.4 \pm 3.2	14.3
Potasio al diagnóstico (mEq/l)			4.9 \pm 0.82	4.9
Proteínas al diagnóstico (g/dl)			4.6 \pm 0.8	4.7
Plaquetas ($\times 10^9/l$)			292,276.7 \pm 170,742.7	266,500
Glucemia prequirúrgica (mg/dl)			96.9 \pm 52	85
Glucemia > 126 mg/dl al diagnóstico	24.1	15.5-32.6		
Glucemia > 126 mg/dl prequirúrgica	6.1	5.4-33.7		
Creatinina prequirúrgica (mg/dl)			0.71 \pm 0.28	0.68
Sodio prequirúrgico (mEq/l)			137 \pm 5.89	137
Hematocrito prequirúrgico (%)			38 \pm 7.2	35.6
Hemoglobina prequirúrgica (g/dl)			12.9 \pm 2.5	12.2
Potasio prequirúrgico (mEq/l)			4.7 \pm 0.77	4.7
Proteínas prequirúrgicas (g/dl)			3.7 \pm 0.8	3.6
Plaquetas prequirúrgicas ($\times 10^9/l$)			165,074.3 \pm 119,276.5	181,000
Plaquetas < 60,000 al diagnóstico	4.3	1.4-9.7		
Plaquetas < 60,000 prequirúrgico	22.9	7.5-38.2		
Parámetros sugestivos de infección				
Leucocitos ($\times 10^9/l$)			9,910.4 \pm 6,276.7	8,990
Neutrófilos (%)			51.7 \pm 32.1	48
Linfocitos (%)			33.2 \pm 16.1	31.6
pH			7.3 \pm 0.08	7.3
Leucocitos prequirúrgicos ($\times 10^9/l$)			7,590 \pm 8,085.7	4,915
Leucocitos < 3,500 al diagnóstico	9.4	3.7-15.1		
Leucocitos < 3,500 prequirúrgico	19.4	5.1-33.8		
Neutrófilos prequirúrgicos			61.5 \pm 60.7	54.2
Linfocitos prequirúrgicos			29.5 \pm 18	29.3
pH prequirúrgico			7.3 \pm 0.12	7.3
pH ≤ 7.3 al diagnóstico	24	15.1-32.8		
pH < 7.3 prequirúrgico	45.2	26.0-64.3		
Reactantes de fase aguda				
PCR			2.4 \pm 4	0.44
Procalcitonina			4.1 \pm 4	3.2
Procalcitonina prequirúrgica			27.8 \pm 32.1	23
PCR prequirúrgica			7 \pm 5.5	5.8

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

Tabla 4 Descripción de los pacientes estudiados según los hallazgos radiológicos

Hallazgos radiológicos	%	IC 95%
Dilatación asas al diagnóstico	99.2	95.6-99.9
Asa fija al diagnóstico	3.2	0.9-8.1
Ausencia de gas al diagnóstico	7.3	2.3-12.2
Íleo al diagnóstico	13.7	7.3-20.2
Líquido libre al diagnóstico	2.4	0.5-6.9
Neumatosis al diagnóstico	43.5	34.4-52.7
Neumoperitoneo al diagnóstico	3.2	0.9-8.1
Gas portal al diagnóstico	1.6	0.2-5.7
Dilatación de asas prequirúrgica	97.7	88.2-99.9
Asa fija prequirúrgica	21.7	8.7-34.7
Ausencia de gas prequirúrgica	13	2.2-23.9
Íleo prequirúrgico	23.9	10.5-37.3
Líquido libre prequirúrgico	6.5	1.4-17.9
Neumatosis prequirúrgica	65.2	50.4-80.1
Neumoperitoneo prequirúrgico	21.7	8.7-34.7
Gas portal prequirúrgico	15.2	3.8-26.7

intestinal única con datos isquémicos intestinales en el 31.2% de los casos. Es de relevancia destacar que se han eliminado del estudio los pacientes con perforación intestinal focal (tabla 5).

Tabla 5 Descripción de los pacientes estudiados según el manejo terapéutico y los hallazgos intraoperatorios

	%	IC 95%
Manejo terapéutico		
Tratamiento médico	62.1	53.2-71.0
Tratamiento quirúrgico	38.7	29.7-47.7
Lavado peritoneal y drenaje	12.1	5.9-18.2
Resección y anastomosis	0.8	0.0-4.4
Resección < 15 cm	13.7	7.3-20.2
Resección > 15 cm	11.3	5.3-17.3
Hallazgos intraoperatorios		
Intestino normal	2.1	0.05-11.07
Intestino isquémico recuperable	27	13.48-40.70
Intestino isquémico no recuperable	11.6	6.42-33.8
Necrosis	60.4	45.54-75.29
Perforación intestinal única	31.2	17.09-45.40
Perforación intestinal multifocal	25	11.71-35.29

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

Tabla 6 Descripción de los pacientes quirúrgicos según los eventos en el seguimiento

Eventos en el seguimiento	%	IC 95%
Perforación intestinal en el seguimiento	8.9	3.5-14.3
Estenosis	6.5	1.7-11.2
Muerte	11.3	5.3-17.3

Esta cohorte de pacientes (n=124) ha generado un total de 305 meses de seguimiento, con una mediana de 0.82 meses y con un rango que oscila entre 0 y 36 meses.

Durante este periodo los eventos presentados muestran una letalidad del 11.3%, presentando los varones una tasa de mortalidad más elevada en nuestra serie (64%) en correlación con otras series publicadas¹⁹. En cuanto a los eventos en el seguimiento, es importante destacar la presencia de perforación intestinal en el 8.9% de los casos (tabla 6).

Discusión

El prematuro es indudablemente un huésped vulnerable, y así la prematuridad constituye el factor de riesgo aislado más importante para el desarrollo de esta entidad. Tan solo alrededor del 7 al 15% de las enterocolitis necrosantes ocurren en recién nacidos a término¹⁵, y estas habitualmente asocian algún otro factor de riesgo o subyacen en el contexto de un brote epidémico neonatal.

Si bien en la era presurfactante el paciente objeto de esta entidad era un recién nacido a término o casi a término, de buen peso y sin factores de riesgo asociados, que presentaba la enfermedad de manera precoz en el periodo neonatal, los cambios tanto en las características demográficas de las madres como en la evolución de los prematuros extremos, dado el avance de los cuidados pre y perinatales, han provocado la aparición de un nuevo paciente en el que tanto el comienzo como sus características demográficas y gestacionales son radicalmente distintas²⁰.

En nuestro estudio de casos hemos podido constatar que se ha producido un aumento destacado tanto de la edad materna como de las gestaciones artificiales y embarazos múltiples en los pacientes afectados de enterocolitis necrosante. El cambio de las características epidemiológicas de estos pacientes se hace patente en la evolución y desarrollo de las técnicas de reproducción asistida que ha acontecido en las últimas décadas.

Sin embargo, destaca en nuestro análisis de casos que la edad gestacional de nuestros pacientes se mantiene estable a expensas del registro de casos en los primeros años de la serie (2003-2009).

Factores como puntuaciones bajas en la escala de Apgar²¹, cateterización umbilical, episodios de apnea y bradicardia, distrés respiratorio, anemia, hipotermia, eventos isquémicos²²⁻²⁴, hipotensión, uso de agentes vasoactivos²⁵, empleo de surfactante, entre otros, se han descrito como factores contribuyentes al desarrollo de enterocolitis necrosante, aunque se requieren más revisiones como la que se presenta en este artículo.

Según demuestra nuestra serie de casos, la enterocolitis necrosante es una patología que, a pesar de los avances en los cuidados pre y perinatales, permanece estable en cuanto a su incidencia²⁶ y mortalidad, y constituye la causa más frecuente de muerte en prematuros que sobreviven a la primera semana de vida. Así mismo, los que sobreviven a la enfermedad presentan una elevada morbilidad, con la consiguiente repercusión familiar y sociosanitaria.

Considerando el impacto en nuestra sociedad de la enterocolitis necrosante, es importante la realización de estudios y el desarrollo de estrategias que permitan una disminución tanto de su incidencia como de su morbimortalidad.

Para finalizar, cabe recalcar que, a pesar de los avances, esta entidad patológica continúa siendo una asignatura pendiente y su etiopatogenia permanece incierta. Una alta sospecha diagnóstica, junto con un manejo multidisciplinar y dinámico, son fundamentales para un manejo adecuado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Quaiser K. Therapy of enterocolitis ulcerosa necroticans. *Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge*. 1953;8:267-74.
2. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pediatr*. 1965;66:697-705.
3. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 2006;368:1271-83.
4. Sharma R, Hudak ML, 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;26:342-7.
5. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110 Pt 1:143-51.
6. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:366-72.
7. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg*. 2010;45:1391-7.
8. Martínez Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, Rabasa C. *Neonatalogía quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía; 2004.
9. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;396:2-7.
10. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg*. 1991;214:300-6, discussion 306-7.
11. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, Khoo K, Hall NJ, Curry J, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: Mortality. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22:8-12.
12. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44:1072-5, discussion 1075-6.
13. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129:e298-304.
14. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, de Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6:6-23.
15. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: Past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40:27-51.
16. Short SS, Papillon S, Berel D, Ford HR, Frykman PK, Kawaguchi A. Late onset of necrotizing enterocolitis in the full-term infant is associated with increased mortality: Results from a two-center analysis. *J Pediatr Surg*. 2014;49:950-3.
17. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, al Zaben A, al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6:125-30.
18. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2015;78:232-8.
19. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:e1-8.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Increasing incidence of low birthweight—United States, 1981-1991. *JAMA*. 1994;271:1821-2.
21. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr*. 2011;158 Suppl 2:e25-8.
22. Neu J. The 'myth' of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate*. 2005;87:97-8.
23. 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;150:40-5.
24. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: Contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2008;32:83-91.
25. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Teng RJ, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010;30:786-93.
26. Hein-Nielsen AL, Petersen SM, Greisen G. Unchanged incidence of necrotizing enterocolitis in a tertiary neonatal department. *Dan Med J*. 2015;62:Pii: A5091.

Cómo citar este artículo: García-González M, et al. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. *Cirugía y Cirujanos*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

Publicaciones derivadas de esta Tesis:

1. Artículo publicado:

García-González M, et al. **Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años.** Cirugía y Cirujanos. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.025>

2. Artículo aceptado para publicación:

Negative pressure wound therapy for complicated abdominal laparotomy in neonatal necrotizing enterocolitis. Case report and review of the literature.

Aceptado en: Ostomy Wound Management. Fecha prevista para publicación: Mayo 2017.

3. Artículo en revisión:

Variation in epidemiological characteristics, therapeutics strategies and main outcomes between neonates with necrotizing enterocolitis diagnosed consecutively, during the period 2003-2015.

En revisión en: European Journal of Pediatric Surgery.

