



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“FACTORES DE RIESGO PARA ENTEROCOLITIS”

T E S I S

Para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DR. EVERARDO BALTAZAR FERNANDEZ

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

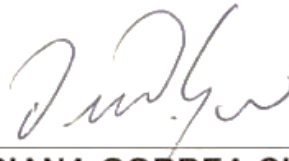
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TÍTULO DE TESIS "FACTORES DE RIESGO PARA ENTEROCOLITIS"



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

A mis padres por siempre estar, espero estén toda la eternidad, en cada viaje.

A mi esposa por tu amor. Es hora de ir a casa cielo.

INDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT:	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. MATERIAL Y MÉTODOS:	11
3. RESULTADOS:	13
4. DISCUSIÓN	16
5. CONCLUSIONES	18
6. REFERENCIAS:	19

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrosante (ECN) es una patología de inicio súbito, multifactorial; su prevalencia en nuestro instituto no ha sido descrita recientemente. **Objetivo:** Establecer la prevalencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de ECN en el Instituto Nacional de Perinatología. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo sobre los factores asociados a ECN en donde se revisaron los expedientes electrónicos de recién nacidos con esta patología en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de 2019 a 2021. **Resultados:** Se analizó un total de 131 pacientes recién nacidos con diagnóstico de ECN con prevalencia del sexo masculino; se analizaron factores de riesgo perinatales y estudios paraclínicos reportados y su asociación con el estadio de ECN, edad gestacional, la necesidad de terapia transfusional, infección por COVID-19, evolución clínica y mortalidad. **Conclusiones:** la presencia de anemia, trombocitopenia y leucocitosis se asocia con cuadros más severos de ECN. Los casos severos se asociaron mayormente con prematuridad, acidosis metabólica y con una mayor frecuencia de transfusiones. La severidad de signos radiográficos concordó con la literatura reportada; No se encontró asociación en la infección por COVID-19 y la severidad del cuadro de ECN.

Palabras clave: Enterocolitis, ECN, prevalencia, factores de riesgo, COVID-19.

ABSTRACT:

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a sudden onset, multifactorial pathology; its prevalence in our institute has not been recently described. **Objective:** To establish the prevalence and risk factors associated with the development of NEC in the National Institute of Perinatology. **Method:** A retrospective, descriptive study was carried out on the factors associated with NEC, where the electronic records of newborns with this pathology were reviewed at the National Institute of Perinatology in the period from 2019 to 2021. **Results:** A total of 131 newborn patients diagnosed with NEC with a prevalence of males; perinatal risk factors and reported paraclinical studies and their association with the stage of NEC, gestational age, the need for transfusion therapy, COVID-19 infection, clinical course and mortality were analyzed. **Conclusions:** the presence of anemia, thrombocytopenia and leukocytosis is associated with more severe cases of NEC. Severe cases were mostly associated with prematurity, metabolic acidosis and a higher frequency of transfusions. Severity of radiographic signs agreed with the reported literature. No association was found between COVID-19 infection and the severity of the NEC condition.

Key words: Enterocolitis, NEC, prevalence, risk factors, COVID-19.

1. INTRODUCCIÓN

La enterocolitis es una de las enfermedades gastrointestinales que más afecta a los recién nacidos. La etiología es multifactorial; abarca íleon terminal, colon proximal, y en casos graves, todo el tubo digestivo. Los componentes de la enfermedad son un proceso de isquemia de la mucosa intestinal junto a un proceso inflamatorio que favorece la colonización de agentes patógenos que disecan las paredes intestinales provocando, en el grado más grave, perforación intestinal.

Comprende síntomas intestinales y sistémicos desde una respuesta inflamatoria local hasta el choque. Se describen diversos factores que condicionan la enfermedad, entre los más importantes, la edad gestacional, peso, entre otras.

El diagnóstico se integra en base a síntomas y signos gastrointestinales, respuesta inflamatoria sistémica y paraclínicos de imagen.

El tratamiento consiste en medidas de sostén, ayuno, nutrición parenteral, antibioticoterapia de acuerdo al grado de clasificación, y corrección de complicaciones secundarias.

Incluso con un diagnóstico y tratamiento temprano, continúa siendo uno de los principales factores de mortalidad de los recién nacidos, específicamente en aquellos pacientes en cuidados intensivos neonatales.

En nuestro hospital nacieron 3128 pacientes vivos en 2019, 2511 en 2020 y 1859 en 2021. Juntos comprenden 7498 nacimientos en ese periodo de tiempo.

Con este estudio sabremos cuales son los factores más comunes que nos llevan al diagnóstico de esta patología en nuestra unidad hospitalaria Instituto Nacional de Perinatología, centro de referencia nacional.

1.1 Epidemiología

A pesar de ser una enfermedad intestinal adquirida con alto riesgo de emergencia quirúrgica, no se describe de manera objetiva la incidencia en nuestro medio, un factor que puede ser causa de ello se debe a que en algunos de los estudios no se incluye el estadio I de Bell. Sin embargo, se reporta una incidencia del global de entre el 0,5 y el 5% nacidos vivos y de 7% en niños con muy bajo peso al nacer.¹

Otros reportes concuerdan en que la mayor cantidad de casos se reporta en pacientes prematuros <32 semanas de gestación con bajo peso al nacer (<1500 g) variando globalmente del 1 al 7.5 por ciento siendo su incidencia es directamente proporcional a la edad gestacional.²

La tasa de muerte asociada a esta enfermedad es del 20 y el 30%, teniendo el pico en aquellos que requieren cirugía y el 25% de los supervivientes experimentan secuelas a largo plazo como crecimiento deficiente, síndrome del intestino corto y estenosis intestinales.³

1.2 Patogenia

Los recién nacidos que desarrollan Enterocolitis Necrosante generalmente se alimentan adecuadamente y crecen antes de desarrollar ECN. El signo más frecuente de ECN es una intolerancia repentina a alimentación y puede manifestarse por muchos signos más.³

Su desarrollo es una combinación de factores que incluyen predisposición genética, intestino inmaduro altamente inmunorreactivo con un inadecuado tono microvascular, asociado a una colonización microbiana anormal intestinal.³

Asfixia perinatal, restricción crecimiento intrauterino, poliglobulia, ibuprofeno, bloqueadores H2 y persistencia del conducto arterioso son algunas patologías asociadas a su desarrollo. Sin embargo, la prematurez junto con el uso de sucedáneo de leche materna suman hasta un 90%.⁴ Describimos las causas más comunes de la siguiente manera:

1.2.1 Respuesta inmune

La inmunología detrás de este proceso inflamatoria excesivo ante estímulos microbianos lumbinales sugiere que el intestino inmaduro del neonato prematuro, no está en condiciones adecuadas para tolerar la estimulación de la colonización bacteriana postnatal inicial involucrando una sobreexpresión del receptor tipo toll 4 (TLR4) y una subexpresión del factor nuclear κ B (NF- κ B), que afecta a la inflamación en comparación con un intestino adulto.³

Además, los niveles séricos de distintas citocinas y quimiocinas que reclutan células de respuesta inflamatorias son más elevadas, entre ellas la interleucina-8.⁵

Dentro de los factores genéticos se encuentran la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, indispensable para que la función de la barrera intestinal sea adecuada.⁶

1.2.2 Prematurez

Se han creado diversos estudios acerca de la relación del inicio de la vía enteral y su asociación con el desarrollo de enterocolitis en pacientes prematuros. En una revisión Cochrane de cinco estudios aleatorizados controlados con 600 prematuros con peso menor de 1,500 g o menores de 32 semanas se concluyó que no existe evidencia de que el inicio temprano (menor a 4 días) o el retraso en el progreso de la alimentación enteral (mayor a 5-7 días) aumenten el riesgo de enterocolitis, pero el aumento del uso de nutrición parenteral es directamente proporcional al riesgo de complicaciones metabólicas y sepsis que si son factores predisponentes.⁷

En otra revisión Cochrane de cohorte tipo prospectivo, se valoró a neonatos con peso muy bajo al nacimiento y se agruparon de acuerdo a la proporción de leche humana recibida y que en algunos casos desarrollaron enterocolitis estadio 2 o 3 de Bell. Se demostró que la alimentación enteral que contiene al menos un 50% de leche humana en las primeras 2 semanas de vida se asoció con seis veces menos probabilidad de ECN.⁸

En otra revisión Cochrane que comparaba riesgo de enterocolitis respecto a la velocidad de alimentación enteral con aumento volumen lento (15-24 ml/kgdía) versus un volumen rápido (30-40ml/kgdía) se evidencio que la alimentación lenta no reduce el riesgo de enterocolitis, muerte o intolerancia alimentaria en los neonatos muy prematuros o de peso muy bajo al nacimiento.¹⁰

1.2.3 Microbiota

La alteración del microbiota y la colonización bacteriana es un factor relevante en el desarrollo del daño intestinal. Entre ellas descritas *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Clostridium sp.* Además, en más del 30% de los casos se debe a una infección por más de un agente bacteriano; incluso el uso de antibióticos empíricos e inhibidores de la acidez gástrica (ranitidina, omeprazol) o medicamentos que alteren el microbiota y favorezcan el crecimiento de bacterias patógenas predisponen al desarrollo de esta patología.⁶

Las infecciones sistémicas o a nivel intestinal, predisponen a la enterocolitis. La evidencia que apoya esta hipótesis incluye el aislamiento en hemocultivo de 30-35% positivo en los lactantes con enterocolitis, las características epidemiológicas de los brotes que sugieren un proceso infeccioso y la disminución de esta patología asociada con las intervenciones destinadas a disminuir la propagación de los agentes infecciosos.⁹

1.2.4 Isquemia intestinal

La isquemia intestinal subsecuente a hipoxia-isquemia por flujos intestinales alterados en la restricción de crecimiento intrauterino, la persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente inestable, el uso indometacina, así como la exanguinotransfusión alteran el balance entre óxido nítrico y endotelina-1, reguladoras de la vasodilatación y vasoconstricción intestinal respectivamente, contribuyen al desarrollo de esta entidad.⁶

1.3 Fisiopatología

Cuando los factores antes descritos, inmadurez del intestino, microbiota alterada, alimentación enteral e isquemia logran el tiempo de interacción suficiente para iniciar un proceso de lesión intestinal se desencadena una cascada de eventos, iniciando por una hiperreactividad del sistema inmune con sobreexpresión de células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like (TLR2 para gram positivos y TLR4 para Gram negativos) que conlleva a una desestructuración y apoptosis de los enterocitos, posteriormente se pierde la integridad de la barrera epitelial, disminuye la auto reparación de la mucosa y provoca traslocación bacteriana que aumenta la ya iniciada respuesta inmune desencadenando la activación de factores de la inflamación (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos, tromboxanos) dando como consecuencia un ciclo que se repite hasta concluir con la isquemia intestinal y finalmente necrosis.⁶

1.4 Cuadro clínico:

La enterocolitis necrosante puede presentarse como una intolerancia alimentaria leve o como una condición quirúrgica fulminante. Según los criterios de Bell modificados, la enterocolitis necrosante se clasifica en tres etapas descritas de manera simple de la siguiente manera:

Estadio I: sospecha.

Enterocolitis IB: se refiere a la presencia agregada de sangrado rectal.

Estadio IIA: enterocolitis confirmada leve, sin signos sistémicos y con neumatosis intestinal.

Estadio IIB: enterocolitis confirmada, con signos sistémicos con gas en vena porta.

Estadio IIIA: enterocolitis avanzada con choque o disfunción orgánica.

Estadio IIIB: enterocolitis avanzada con neumoperitoneo.⁸

Clasificación enterocolitis:

Estadio	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	Sospecha	Leve	Moderada	Severa	Severa
Signos sistémicos	IA: inestabilidad térmica Apnea Bradycardia IB: los mismos	Igual que IA	Acidosis leve Trombocitopenia Anemia	Apnea Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Deterioro rápido Choque
Signos abdominales	IA: Aumento residuo gástrico Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces IB: Sangre fresca en recto	Distensión abdominal marcada, ausencia de peristalsis Sangre abundante en heces	Igual que IIA Masa palpable	Abdomen lustroso, eritematoso, equimosis o indurado	Igual que IIIA
Signos radiológicos	Normal o íleo leve en IA y IB	Íleo, dilatación de asas intestinales. Neumatosis focal.	Neumatosis extensa, gas en vena porta. Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija Sin aire libre	Aire libre Subdiafragmático Neumoperitoneo

El cuadro clínico es inespecífico y variable, y la presentación va desde un cuadro sutil hasta un cuadro grave.

El signo clínico pivote es una intolerancia súbita a la alimentación.

El paciente puede presentar hemodinamia alterada con bradicardia, tensiones arteriales bajas acorde a percentil para la edad, distermias, letargo, episodios de apnea, disglucemias incluso llegar a confundirse con sepsis. Los síntomas gastrointestinales incluyen intolerancia a la vía enteral, distensión abdominal, evacuaciones con sangre, vómito.

A la exploración física pueden presentar distensión y dolor abdominal. En un estadio avanzado se puede palpar masa abdominal por asas fijas, edema o crepitación y a la inspección puede haber eritema. En recién nacidos varones prematuros un escroto pálido puede ser secundario a perforación intestinal en el contexto de un proceso vaginal permeable. Las alteraciones en laboratorios son frecuentes pero inespecíficas como trombocitopenia, hiponatremia, acidosis metabólica, hiperlactatemia, neutropenia y leucocitosis o leucopenia.¹¹

1.5 Diagnóstico:

Para el diagnóstico es necesario menester que el desarrollo de enterocolitis es inversamente proporcional a la edad gestacional. En el prematuro extremo el inicio ocurre generalmente a partir de la cuarta semana después del nacimiento y en los recién nacidos más cerca del término en la primera semana de vida.¹¹

Esto puede deberse a que generalmente un prematuro inicia la vía enteral de manera más tardía por las condiciones que rodean la prematuridad, esto conlleva a que el bebé desarrolle una respuesta inflamatoria más severa con pequeños cambios de volumen enteral.

Podemos dividir un abordaje adecuado de la siguiente manera:

2.5.1 Evaluación imagenológica:

Radiografía

El estudio base es la radiografía de abdomen simple y en algunas ocasiones con plano tangencial en caso de duda de perforación intestinal, además, se usan para dar seguimiento a la enfermedad. Sin embargo, carecen de sensibilidad y especificidad.¹²

Por ello, una radiografía no puede ser usada de manera individual para realizar el diagnóstico. Además de que en recién nacido prematuros extremos los hallazgos radiológicos pueden ser muy diferentes a un bebé de término. En un estudio observacional de 202 recién nacidos con enterocolitis necrosante, se identificó neumatosis intestinal en el 100% de aquellos mayores de 37 semanas de gestación, sin embargo, solo se identificó en 29% de los pacientes menores a 26 semanas de gestación.¹³

Hallazgos clásicos son, de menor a mayor grado de severidad, asas dilatadas, neumatosis intestinal (gas en pared de intestino delgado), neumoperitoneo (se refiere a un área radiolúcida compatible con aire en la cavidad peritoneal). Gas en vena porta (a menudo transitorio y poco común, se asocia a gas bacteriano en sistema porta). Asa centinela (aquella que permanece de una posición fija en proyecciones anteroposterior y lateral, además sugiere perforación o necrosis).¹⁴

Las radiografías abdominales anteroposteriores y laterales no son diagnósticas en las fases tempranas de la enterocolitis; por otra parte, la neumatosis intestinal y el gas en vena porta son patognómicos.

Ecografía abdominal

Cada vez más usado en nuestro medio por ser un estudio más sensible, sin embargo, operador dependiente, nos arroja datos sobre cambios en el grosor de la pared del intestino, colecciones, perfusión, aire libre en cavidad, peristalsis, neumatosis e incluso datos de necrosis.

1.5.2 Hallazgos en laboratorio

Los hallazgos en sangre pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, sin embargo, por sí solos carecen de especificidad. La asociación de acidosis metabólica y trombocitopenia es el binomio más descrito.

Se debe realizar citometría hemática completa; en ella puede presentarse neutropenia la cual es un factor de mal pronóstico. Anemia en estadios graves o avanzados. La trombocitopenia es directamente proporcional tanto a la necrosis intestinal e inversamente a la mejoría clínica. Los tiempos de coagulación no son indispensables, sin embargo, si el recurso se encuentra disponible debe usarse por la asociación de coagulación intravascular diseminada y enterocolitis.¹⁴

Niveles elevados de lactato, acidosis metabólica indican datos indirectos de necrosis o sepsis.¹⁵

1.5.3 Signos sistémicos

Es común que se confunda con un cuadro de sepsis, por lo que la taquicardia o bradicardia, polipnea, inestabilidad térmica e hipotensión en los casos más graves son el común denominador.

1.6 Tratamiento:

Prevenir la lesión de la mucosa intestinal es un objetivo primordial en el tratamiento de la enterocolitis, para ello los antibióticos de acción sistémica pueden detener la progresión de la enfermedad ajustado acorde a sensibilidad de cultivos. Existen múltiples tratamientos y combinaciones de manera inicial en las unidades intensivas alrededor del mundo incluyendo ampicilina, gentamicina, flucloxacilina, vancomicina, clindamicina y metronidazol.⁹

El tratamiento con antibióticos debe evitar que los organismos entéricos se propaguen al torrente sanguíneo y así disminuir la mortalidad, menor necesidad de cirugía, menor riesgo de sepsis, choque, disminuir necesidad de apoyo con ventilación mecánica, una alimentación enteral completa en menor tiempo, mejorar ganancia ponderal y velocidad de crecimiento, así como un mejor resultado del desarrollo neurológico.⁹

La decisión quirúrgica puede incluir un abordaje abierto versus la colocación de un drenaje peritoneal. La laparotomía exploradora es una opción definitiva ya que evalúa todo el intestino identificando zonas de necrosis o perforación. La decisión de crear una estoma, anastomosis primaria o ninguno depende de varios factores como criterio del cirujano, estabilidad hemodinámica y la necesidad de reintervención quirúrgica para revisión.¹¹

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Ubicación espacial: Se revisaron expediente de pacientes recién nacidos del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo 2019 a 2021.

2.2 Tipo de Estudio: Observacional, descriptivo.

2.3 Ubicación Temporal: retrospectivo, longitudinal, analítico, unicéntrico.

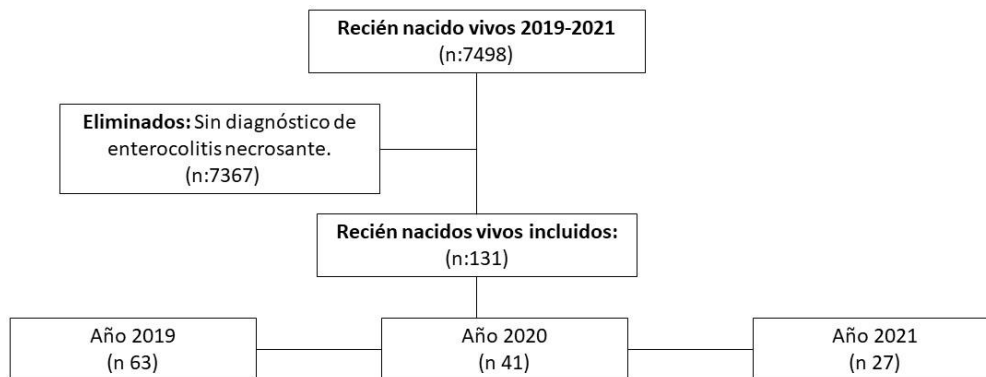
2.4 Criterios de Inclusión:

2.4.1 Todos los recién nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología que cuenten con diagnóstico de enterocolitis necrosante.

2.4.2 Recién nacido que cuente con expediente clínico completo para la recolección de datos.

2.5 Criterios de exclusión:

Recién nacidos con expediente electrónico incompleto.



2.6 Recursos humanos: médico residente de la especialidad de Neonatología.

Recursos éticos: Se realizó con la autorización de las autoridades de la Unidad Médica, haciendo uso de las normas establecidas en la Ley General de Salud para la Investigación en Seres Humanos. Este estudio no representó riesgo debido a que la información se obtuvo del expediente previo consentimiento. Además, la misma se manejó de manera confidencial.

Recursos físicos: plumas, libros, computadora con acceso a sistema del instituto, USB, software para recolección de datos (spss, Windows Excel)

3. RESULTADOS:

3.1 Características generales de los recién nacidos

Se analizó un total de 131 pacientes recién nacidos con diagnóstico de enterocolitis necrosante que representan 1.7% de los nacimientos en el periodo 2019-2021; 48.9% (n=64) del sexo femenino y 51,1% (n=67) del sexo masculino; la media para la edad gestacional fue de 32.0±2.8 SDG con una mínima de 26 y máxima de 39.5 SDG, la media para el peso del recién nacido fue de 1383.4±539 gramos y talla media de 38.9±4 centímetros; el 92.4% (n=121) fue diagnosticado como recién nacido pretérmino (80.2% (n=105) recién nacido pretérmino de peso bajo para la edad gestacional y 12.2% (n=16) peso adecuado para la edad gestacional) y el 7.6% como recién nacido a término. El 18.4% (n=24) de los pacientes fueron productos gemelares.

El 29.8% (n=39) de las madres no refirió antecedentes maternos de importancia, mientras que los antecedentes más prevalentes fueron la preeclampsia en 33.6% (n=44), ruptura prematura de membranas en 9.2% (n=12), obesidad en 9.9% (n=13) y diabetes gestacional en 5.3% (n=7). Sobre la vía de nacimiento, el 66.4% (n=87) de los neonatos fue obtenido por cesárea de urgencia 26% n(=34) por cesárea programada y 7.6% por parto eutócico; además de la enterocolitis necrosante el 71% (n=93) de los recién nacidos presentaban síndrome de distrés respiratorio, 3.1% (n=4) cardiopatías, 6.1% (n=8) RCIU y otras comorbilidades que en conjunto representaban el 93.1% de la población, solo el 6.9% (n=9) de los casos presento enterocolitis como única enfermedad.

Tabla 1 Estadística descriptiva de características generales de la población de estudio (expresada en proporción, frecuencia y media con desviación estándar, según variable)

Variable	$\mu \pm \sigma$ o frecuencia	Proporción
Edad Gestacional	32.0±2.8 SDG	
Sexo		
Masculino	67	51.1%
Femenino	64	48.9%
Diagnóstico		
RNPT	105	80.2%
RNT	10	7.6%
Producto Gemelar	24	18.4%
Peso RN	1383 ± 539g	
Talla	39 ±4 cm	
Antecedentes Maternos		
Ninguna	39	29.8%
Preeclampsia	44	33.6%
RPM	12	9.2%
Obesidad	13	9.9%
Diabetes	7	5.3%
Hipotiroidismo	5	3.8%
Otros	11	8.4%
Vía Nacimiento		
Parto	10	7.6%
Cesárea programada	87	66.4%
Cesárea Urgencias	34	26%
RNPT: Recién nacido pretérmino	RNT: Recién nacido a término	SDG: Semanas de gestación
RPM: Ruptura prematura de membranas	RN: Recién Nacido	

3.2 Características alimenticias y sintomatología

De los recién nacidos, el 99.2% (n=130) iniciaron la vía enteral previo al diagnóstico con una media de inicio de 5 ± 3 días; 45.8% (n=60) fueron alimentados con leche materna, 26% (n=34) con LEPP, 26% (n=34) con LM y 1.5% (n=2) con fórmula hidrolizada al momento del diagnóstico; la media de edad para el inicio de la sintomatología fue de 20.9 ± 16.8 días con edad máxima de egreso hospitalario a los 80 días.

La sintomatología más prevalente fue la distensión abdominal la cual estuvo presente en el 100% de los casos, 54.6% (n=71) de los casos presento distensión abdominal como único síntoma, mientras que el 43.8% (n=2) presento 1-2 síntomas y 1.54% (n=2) presento 3 o más síntomas siendo la sangre en las heces en 63.8% (n=83), vomito en 17.6% (n=23), residuos en 18.4% (n=24) y apnea en 9-23% (n=12) los más prevalentes; el 100% ameritó estancia hospitalaria para manejo de síntomas y posibles complicaciones.

En los estudios de imagen se observó distensión de asas en el 37.4% (n=49), neumatosis intestinal en 45% (n=59), aire libre abdominal en 9.9% (n=13) y neumatosis porta en 7.6% (n=10); el signo radiográfico prevalente con EN estadio III fue aire libre en cavidad (100%), en estadio II neumatosis intestinal (82.3%) y en estadio I distensión de asas (94%) concordando con clasificación de Bell.

Los resultados de los exámenes de laboratorio reportaron anemia en 42.7% (n=56) de los casos, anemia con leucocitosis en 9.9% (n=13) y anemia con trombocitopenia en 15.3% (n=20) siendo estos los hallazgos de laboratorio más significativos; para el manejo de la anemia 29.0% (n=38) ameritó transfusión sanguínea; el resultado de hemocultivo tuvo resultados negativos en el 93.1% (n=122) de los casos, la química sanguínea mostró alteraciones en el 93.9% (n=123) de los casos y en la gasometría la acidosis metabólica representó la principal alteración con un 51.9% (n=68) de los casos. 8.4% (n=11) de los casos resulto con pruebas positivas para COVID-19.

Para fines de la investigación se dividió la muestra según el grado de severidad de la enterocolitis necrosante: 38.2% (n=50) estadio I o leve, 51.9% (n=68) estadio II o moderado y 9.9% (n=13) estadio III o severo; No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características generales (sexo $p=0.67$, tipo de embarazo $p=0.296$, antecedentes maternos $p=0.297$, entre otros), no obstante se encontró una asociación entre la enterocolitis estadio III y la presencia de SDR ($p=0.046$) donde el riesgo de presentar enterocolitis es 24.37 veces mayor en pacientes prematuros con SDR (OR 24.37).

Así mismo se encontró diferencia estadísticamente significativa en los hallazgos de laboratorio, la anemia, trombocitopenia más leucocitos fue el hallazgos más prevalente dentro de los casos severos (23%) en comparación con los cuadros de anemia de los cuadros leves-moderados (44% y 47%, respectivamente) ($p=0.0$); así mismo los casos severos se asociaron mayormente con acidosis metabólica (92% vs 10 y 75%, $p=0.0$) y con una mayor tasa de transfusiones (61.5% vs 48 y 13.1%, $p=0.0$).

Por ultima la evolución fue a la mejoría clínica en un 75.6% (n=99) y a deterioro clínico en 24.4% (n=32), 14.5% (n=19) de los casos presentaron recidivas, se encontró diferencia en los estadios y la evolución clínica, los cuadros severos o estadio III de la EN se asociaron con deterioro clínico en 92.3% (n=12) de los casos en comparación con los estadios leves

y moderados (10 y 22%, respectivamente, $p=0.0$); la mortalidad general por ENC fue de 7.63% ($n=10$).

Tabla 2 Variables de estudio y su asociación según el grado de enterocolitis necrosante presentada

Variable	Población general	Según Estadio			p
		I	II	III	
Inicio VO	130 (99.2%)	50 (100%)	67 (98.5%)	13 (100%)	0.62
Sintomatología					
Distensión Abdominal	71 (54.6%)	49 (98%)	9 (13.2%)	13 (100%)	0.00
1-2 síntomas	57(43.8%)	1 (2%)	47 (69.1%)		
3 o más síntomas	2 (1.5%)	-	2 (2.9%)		
Hallazgos en RX					
Distensión Asas	49 (37.4%)	47 (94%)	2 (2.9%)	-	0.00
Neumatosis	59 (45%)	3 (6%)	56 (82%)	-	
Neumatosis Porta	10 (7.6%)	-	10 (6.8%)	-	
Aire Libre	13 (9.9%)	-	-	13 (100%)	
Reporte de LAB					
Normal	24 (18.3%)	19 (38%)	4 (5.8%)	1 (1.3%)	0.00
Anemia	56 (42.7%)	22 (44%)	32 (47%)	2 (15.3%)	
Anemia+ Leucocitosis	13 (9.9%)	1 (0.5%)	10 (6.8%)	2 (15.3%)	
Anemia + Trombocitopenia	20 (15.3%)	5 (10%)	12 (17.6%)	3(23%)	
Anemia/trombo/leucocitosis	8 (6.1%)	2 (1%)	3 (4.4%)	3 (23%)	
Transfusión	38 (29%)	5 (10%)	25 (36.7%)	8 (61.5%)	0.00
QS Alterada	123 (93.9%)	50 (100%)	61 (89.7%)	12 (92.3%)	0.068
Hemocultivo positivo	7 (5.3%)	-	7 (10.2%)	-	0.028
Gasometría					
Acidosis Metabólica	68 (51.9%)	5 (10%)	51 (75%)	12 (92.3%)	0.00
Alcalosis Metabólica	1 (0.8%)	-	1 (1.4%)	-	
Acidosis Respiratoria	1 (0.8%)	-	-	1 (7.7%)	
Equilibrio.	61 (46.6%)	45 (90%)	16 (23.5%)	-	
COVID-19	11 (8.4%)	4 (8%)	7 (10.2%)	-	0.120
Síndrome Distrés Respiratorio	93 (71%)	34 (68%)	49 (72%)	10 (76.9%)	0.046
Evolución					
Mejoría	99 (75.6%)	45 (90%)	53 (88%)	1 (7.7%)	0.000
Deterioro Clínico	32 (24.4%)	5 (10%)	15 (22%)	12 (92.3%)	
Valor p para ANOVA o F de Fisher					
- Variables sin valores cuantificables o valores en 0					
LAB= laboratorio	RX= Radiografía	VO= Vía Oral	QS: Química Sanguínea		

4. DISCUSIÓN

La enterocolitis necrosante representa la urgencia médico-quirúrgica más prevalente en el periodo neonatal contribuyendo de manera significativa a la morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales; se caracteriza por necrosis isquémica, inflamatoria y difusa de la mucosa y submucosa del tracto gastrointestinal, pudiendo afectar toda su extensión pero involucrando con mayor frecuencia la región ileocecal, desde un punto de vista clínico se presenta en un espectro que va desde una simple sospecha hasta un ECN complicada.¹⁶

La incidencia global reportada oscila en rangos del 5-10% con una media de 7% en los recién nacidos con bajo peso al nacer; se correlaciona fuertemente con la prematuridad y su mortalidad se estima en rangos que van del 20-30%.¹⁷ Estudios reportan la afectación preferente del RN prematuro, así una edad gestacional menor a 32 SDG y un peso menor a 1500g se asocia con un mayor riesgo de aparición de esta enfermedad,¹⁸ Castagnaro et al¹⁹ en estudio retrospectivo realizado con la finalidad de determinar los factores de riesgo asociados a la aparición de la ECN, encontró que el 71% de los casos se presentó en recién nacidos con pesos entre 1000-2000g; Meister et al²⁰ en estudio con mismos objetivos reporta frecuencias de 12% en pesos menores a 1500g; además muchos estudios han documentado una mayor incidencia de ECN en niños de menor peso; siendo éste, uno de los factores determinantes de la ECN, presentándose aproximadamente en el 5% de los recién nacidos con bajo peso al nacer y el 10% en los de muy bajo peso al nacer; debiéndose tener en cuenta que, el riesgo de desarrollar esta enfermedad es inversamente proporcional al peso al nacimiento; los resultados arrojados en nuestro estudio se encuentran de acorde a los reportados por los autores mencionados y la literatura global, en este estudio se encontró como media de peso 1383.41 ± 539 gramos posicionando la ECN como una enfermedad prevalente por debajo de los 1500g.

4.1 Evaluación de factores de riesgo

Se han realizado múltiples estudios con la finalidad de identificar factores de riesgo asociados a la enterocolitis necrosante, los estudios relacionado con la alimentación han encontrado una asociación entre el manejo de la VO del neonato y la aparición de esta condición, Morgan et al²¹ en revisión sistemática realizada con la finalidad de establecer si el inicio de la VO en pacientes prematuros menores de 1500g aumentaba el riesgo de aparición de enterocolitis donde se incluyeron más de 754 RN pretérmino y de peso bajo (menos de 1500) y extremadamente bajo (menos de 1000g) no encontró evidencia sobre esta asociación, el metaanálisis estadístico realizado no encontró efectos estadísticamente significativo en la incidencia de ECN; Thoene et al²² reportó que la introducción temprana de leche materna dentro de los primeros 7 días de vida impacta la salud del neonato al proveer los micronutrientes adecuados, promoviendo la maduración y desarrollo intestinal, estimulando el desarrollo de la flora intestinal y reduciendo la inflamación lo que disminuye el riesgo de desarrollar ECN, en relación a la alimentación nuestro estudio reporta que el 99% de los pacientes iniciaron alimentación vía oral en un promedio de 5 días de vida extrauterina, no obstante solo menos del 50% tenían alimentación exclusiva de leche materna, lo que puede ser un desencadenante y de confusión en nuestro estudio, el ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal

y favorece la translocación bacteriana. Como resultado, es una práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 ml/kg/día a intervalos de dos a seis horas.¹⁸

La enterocolitis al ser una enfermedad de la prematurez comprende una de las enfermedades a tratar del recién nacido prematuro, existe una asociación entre la prematurez y una gran cantidad de enfermedades que afectan a esta población (membrana hialina, RCUI, entre otros); los resultados observados en nuestro estudio demostraron una tendencia a un mayor número de asociaciones de comorbilidades del prematuro con la severidad del caso de la enterocolitis sin embargo esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$), no obstante en relación con el síndrome de distrés respiratorio agudo se encontró una asociación entre la enterocolitis estadio III y la presencia de SDR ($p = 0.046$) donde el riesgo de presentar enterocolitis es 24.37 veces mayor en pacientes prematuros con SDR (OR 24.37), no obstante existe escasa evidencia que reporte de forma directa esta asociación, sin embargo Sánchez et al²³ describe a la enterocolitis necrosante como un desencadenante secundario extrapulmonar del síndrome de distrés respiratorio agudo en neonatos.

Los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 incluyen la infección y el compromiso del tracto gastrointestinal. En los recién nacidos con manifestaciones gastrointestinales, febriles o afebriles, evaluados por cuadros sugestivos de sepsis tardía durante la pandemia debe hacerse la prueba de detección de la infección por SARS COV-2, independientemente de que haya o no un nexo epidemiológico demostrado, aunque se desconoce aún los efectos de la infección congénita o neonatal del COVID-19, se han encontrado asociaciones de casos similares o mimetizantes de una enterocolitis necrosante, Baquero et.al.²⁴ al presenta 3 casos clínicos de pacientes menores de 1 mes de vida extrauterina con cuadro gastrointestinal similar a la enterocolitis necrosante (distensión abdominal, sangre en heces, entre otros) que evolucionaron tórpidamente a una sepsis neonatal cuyo agente etiológico fue la infección por SARS-COV-2, como conclusión los autores sugieren la sospecha clínica de infección por COVID-19 en casos similares a la ECN sobre todo cuando existe una exposición o infección de la madre durante el embarazo, en nuestro estudio se realizaron evaluaciones sobre COVID-19 con resultados positivos en el 8.4% ($n = 11$) de la población, lo que puede asociarse a la presencia de síntomas gastrointestinales y que ameritan el descarte de la infección, en nuestro estudio no se encontró asociación en la infección por COVID-19 y la severidad del cuadro de ECN, tampoco se determinó la infección por COVID-19 como un agente causal o desencadenante de la prematurez, enterocolitis necrosante y otras enfermedades asociadas.

Por último, estudios han reportado que la acidosis metabólica persistente es un indicador de progresión de la lesión intestinal e incluso necrosis en los casos de ECN²⁵ esta puede ser secundaria a una pérdida excesiva de bicarbonato a través del tracto gastrointestinal lo que conlleva al acumulo de iones H^+ ; nuestro estudio mostró que los casos más severos así mismo se asociaron mayormente con acidosis metabólica ($p = 0.000$).

5. CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el campo científico la enterocolitis necrosante sigue siendo un desafío en su abordaje, diagnóstico y tratamiento, se trata de una enfermedad multifactorial que se ve influenciada por diversos factores del desarrollo, en este estudio se encontró al igual que en la literatura internacional que la ECN afecta de manera similar a hombres y mujeres y se presenta en prematuros con bajo peso no obstante se encontraron los siguientes hallazgos característicos:

La anemia, trombocitopenia y leucocitos se asocia con cuadros más severos de ECN

Los casos severos se asociaron mayormente con acidosis metabólica y con una mayor tasa de transfusiones.

El signo radiográfico prevalente con ECN estadio III fue aire libre en cavidad, en estadio II neumatosis intestinal y en estadio I distensión de asas concordando con clasificación de Bell.

La principal limitante de este estudio se debe al carácter formativo del mismo por lo cual se requieren de estudios futuros que comprueben la reproductibilidad de los resultados, en particular estudios donde se incluya un grupo control de pacientes prematuros sin enterocolitis, además de estudios donde se incluyan la infección de COVID-19 materna o neonatal como una variable principal.

Estos datos deben ser analizados para generar acciones de prevención primaria o secundaria y mejorar las estrategias para prevenir enterocolitis necrosante y sus complicaciones.

6. REFERENCIAS:

- 1 Demestre, X. (2008). Enterocolitis necrosante. *Aeped*, 42, p.405. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>
- 2 Rees, C. (2010). National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *Journal of pediatric surgery*, 45(7), pp.1391–1397. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jpedsurg.2009.12.002>
- 3 Neu, J. (2011). Necrotizing enterocolitis. *The New England journal of medicine*, 364(3), pp. 255–264. <https://doiorg.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMra1005408>
- 4 Bonilla C. Et.al. (2020). Enterocolitis necrosante. *REVISTA MEDICINA LEGAL DE COSTA RICA*, 37, pp. 63-64. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v37n2/2215-5287-mlcr-37-02-63.pdf>
- 5 Markel T. (2006). Citocinas en enterocolitis necrosante. *Choque*; 25, pp. 329 – 337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16670633/>
- 6 Gasque J. (2015). Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Revista mexicana de pediatría*, 82, pp. 175-185. <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
- 7 Morgan J. (2013). Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000504.pub4/full>
- 8 Sisk, P. *et al.* (2007) Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 27, 428–433. <https://www.nature.com/articles/7211758#citeas>
- 9 Shah D. (2012). Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotizing enterocolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 8*. <https://www-cochranelibrary-com.pbidi.unam.mx:2443/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007448.pub2/full/es?highlight=Abstract=enterocolitis%7Centerocol>
- 10 Oddie S. (2021). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8*. <https://www-cochranelibrary-com.pbidi.unam.mx:2443/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001241.pub8/full/es?highlight=Abstract=de%7Criesgo%7Criesg%7Cfactores%7Cfactor%7Centerocolitis%7Centerocol>
- 11 Barrie S. (2017). Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics in Review*. 38 (12) pp. 552-559. <https://pedsinreview-aappublications-org.pbidi.unam.mx:2443/content/38/12/552.long>
- 12 Epelman M, Daneman A, et al. (2007) Enterocolitis necrosante: revisión de los hallazgos de imágenes de última generación con correlación patológica. *Radiografías* 2007; 27:285. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/17374854/>

- 13 Sharma R, Hudak ML, et al. (2006) Impacto de la edad gestacional en la presentación clínica y el resultado quirúrgico de la enterocolitis necrosante. JPerinatol; 26:342. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/16724075/>
- 14 Kenton AB. (2005) Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. J Perinatol. Jan;25(1):14-20. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/15526014/>
- 15 Hällström M. (2006). Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. J Pediatr Surg. Apr;41(4):792-8. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/16567195/>
- 16 Tamayo M, Arango M, Tamayo C. (2016). Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1500g. Iatreia; 19(4): 356-367.
- 17 Guzmán J, Ruiz M. (2012). Prevención de la enterocolitis necrosante en el recién nacido. Ann Pediatr; 10(5): 295-297.
- 18 Gasque J. (2016). Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr; 82(5): 175-185
- 19 Castagnaro M, López J, Góngora A. (2009). Radiografía directa de abdomen y correlación clínica en la enterocolitis necrosante. Revista Argentina de Radiología, vol. 73, núm. 1, enero-marzo, pp. 65-70
- 20 Meister A, Doheny K, Travagli R. (2020). Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Exp Biol Med 2020; 245(2); 85-95.
- 21 Morgan J, Bombell S, McGuire W. (2013). Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Data Sys; 28(3): CD000504.
- 22 Thoene M, Anderson A. (2021). Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits, Nutrients; 13(7): 2289.
- 23 Sánchez L, Sauza C, Reyes D. (2020). Síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal. Rev Mex Pediatr; 87(3): 115-118.
- 24 Baquero H, Venegas M, Velandia L. (2020). Sepsis neonatal tardía por SARS-COV-2. Biomédica; 40(2): 44-9.
- 25 Fernández I, Cuevas I. (2016). Enterocolitis Necrosante Neonatal. Peditr; 46(81): 172-178.