



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**"DETERMINACIÓN DE NIVELES DE MONOCITOS SANGUÍNEOS EN PACIENTES CON
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DE 2012 AL 2017"**

TESIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. DULCE MELISSA MARTÍNEZ TÉLLEZ

ASESOR:

**DR. JOSE ALFONSO MAYA BARRIOS
MÉDICO ADSCRITO A LA DIRECCIÓN MÉDICA**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

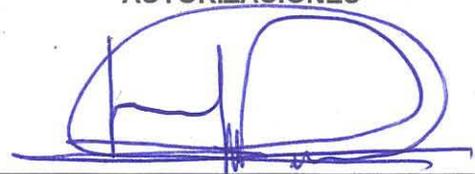
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

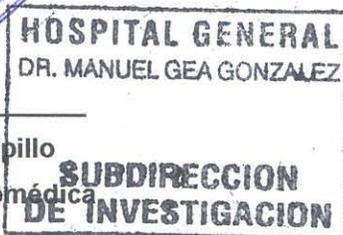
AUTORIZACIONES



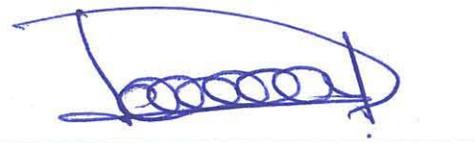
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Irma Jiménez Escobar
Profesor Titular del Curso de Especialidad de Pediatría



Dra. Lorena Hernández Delgado
Subdirectora de Pediatría

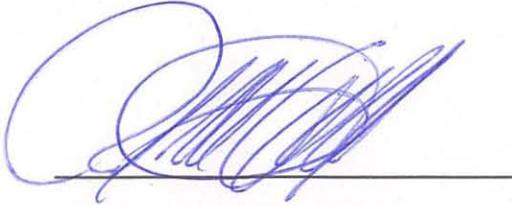


Dra. Patricia Torres Narváez
Jefa de la División de Neonatología



Dr. José Alfonso Maya Barrios
Asesor de Tesis
Médico Adscrito a la Dirección Médica

Este trabajo de tesis con número de registro: 21-25-2019 presentado por la ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. José Alfonso Maya Barrios con fecha 15 de julio de 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. José Alfonso Maya Barrios
Investigador principal

**“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE MONOCITOS SANGUÍNEOS EN PACIENTES CON
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”
DE 2012 AL 2017”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Neonatología bajo la dirección de la Dra. Patricia Torres Narváez, con el apoyo del Dr. José Alfonso Maya Barrios, y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

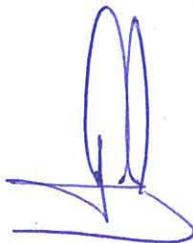
COLABORADORES:



Dr. José Alfonso Maya Barrios
Investigador Principal



Dra. Dulce Melissa Martínez Téllez
Investigador Asociado Principal



Dra. Patricia Torres Narváez
Investigador Asociado

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dirección Médica y a la Subdirección de Pediatría del Hospital General Dr. Manuel Gea González por brindar el apoyo y la oportunidad para realizar investigaciones de las cuales se podrán beneficiar a los pacientes con un diagnóstico y tratamiento tempranos. Agradezco principalmente a mi familia y mis amigos, por su apoyo incondicional. Igualmente, a mis pacientes, profesores y compañeros de quienes he podido aprender los fundamentos y conocimientos necesarios para ejercer mi profesión.

ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. MATERIALES Y MÉTODO	12
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN	13
6. CONCLUSIÓN	14
7. REFERENCIAS	15
8. FIGURAS Y TABLAS	17

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enterocolitis necrotizante (ECN) se define como un proceso inflamatorio intestinal agudo que aparece principalmente en neonatos con bajo peso al nacer, caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal. Los criterios diagnósticos modificados de Bell definidos en 1981 incluyen datos compatibles con otras patologías que pueden retrasar el diagnóstico y tratamiento. Se han estudiado varios biomarcadores útiles para un diagnóstico más preciso. La cuenta total de monocitos sanguíneos es uno de ellos y su descenso se ha identificado como un indicador de ECN en neonatos con muy bajo peso para la edad gestacional.

OBJETIVO GENERAL. Conocer los niveles de monocitos sanguíneos en los pacientes con ECN hospitalizados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" del 2012 al 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal. El universo del estudio fueron los expedientes de los pacientes de la División de Neonatología de nuestro hospital entre 2012 y 2017. La población fue definida por la sospecha de ECN, reportada en los censos diarios de la UCIN. La muestra del estudio se conformó con los expedientes que después de la revisión se confirmó que contaba con diagnóstico de ECN y que contaran con estudios de biometría hemática antes, después y en el momento del diagnóstico. Por medio de estadística descriptiva se estudiaron las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como los valores de monocitos sanguíneos.

RESULTADOS. Se integraron 120 expedientes con sospecha de ECN, de los cuales 35 contaban con diagnóstico documentado con ECN. El peso al nacer fue de 1631 ± 697 gramos y el 65.7% tuvieron edad gestacional entre 32-37 SDG. La media de la cuenta de monocitos sanguíneos totales antes del diagnóstico fue de $1177 \pm 815 \times 10^3/\mu\text{l}$, al diagnóstico de $1468 \pm 990 \times 10^3/\mu\text{l}$ y después del diagnóstico se describieron en $1420 \pm 1008 \times 10^3/\mu\text{l}$. Cuando se estratificaron los datos por peso al nacimiento, se encontró que el grupo de recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer (<1000 gramos) tuvo un nivel de monocitos antes del diagnóstico de $2140 \pm 1431 \times 10^3/\mu\text{l}$ y al momento del diagnóstico de $980 \pm 383 \times 10^3/\mu\text{l}$.

CONCLUSIÓN. La descripción de la cuenta de monocitos sanguíneos totales en los recién nacidos con ECN con peso extremadamente bajo al nacer antes del diagnóstico fue en promedio de $2140 \times 10^3/\mu\text{l}$ y al momento del diagnóstico de $980 \times 10^3/\mu\text{l}$. Es necesario realizar estudios analíticos para considerar si las diferencias pudieran ser estadísticamente significativas y mejoren la calidad de la evidencia.

Palabras clave. Enterocolitis necrotizante, monocitos sanguíneos, recién nacido, prematuridad, criterios de Bell, biomarcador.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un proceso inflamatorio intestinal agudo que se presenta principalmente en neonatos con bajo peso al nacer, caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que puede conducir a perforación y peritonitis. Es la emergencia gastrointestinal más frecuente en los recién nacidos prematuros, se manifiesta de manera inicial con signos inespecíficos, pero presenta una rápida progresión que puede ocasionar la muerte¹.

Los primeros reportes de entidades parecidas a la ECN provienen de unidades de cuidados especiales en hospitales o sanatorios de París y Viena que alojaban recién nacidos prematuros. En los hospitales infantiles de Zurich y Berlín era considerada como una infección nosocomial, sin embargo, se describe formalmente a partir de 1952 cuando se realiza su caracterización clínica y anatomopatológica por Schmidt y Quasier².

Debido a los avances en la neonatología que otorgan una mayor sobrevida a los recién nacidos con peso bajo y extremadamente bajo para la edad gestacional, la incidencia de la patología no ha disminuido. Se presenta en 0.5-5 pacientes por cada 1000 nacidos vivos, pero la frecuencia en los neonatos menores de 1500 gramos va del 5 al 22% de acuerdo a la serie que reporte, los niños de término representan el 5-35% del total de los casos; la morbilidad oscila alrededor del 9-28%, del 30-50% requieren de intervención quirúrgica y la mortalidad llega a alcanzar hasta un tercio de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad¹.

Es la causa principal de síndrome de intestino corto secundario a resección por necrosis en la población pediátrica³, pero también desarrollan microcefalia y retraso severo del neurodesarrollo hasta el 25% de los afectados. Se espera que las cifras aumenten ya que el número de sobrevivientes de ECN es mayor en la actualidad. En Estados Unidos el costo anual de la atención por esta patología es entre 500 millones y 1 billón de dólares, en México implica 216,666 dólares por paciente¹.

Además de la prematurez y el peso bajo para la edad gestacional, existen otros factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad ya que comprometen el flujo sanguíneo entérico como son el consumo materno de tóxicos, estrés o hipoxia/asfixia perinatal, Apgar bajo al nacimiento, sexo masculino,

situaciones que ocasionen hipoperfusión tisular (malformaciones gastrointestinales, malformaciones cardíacas como persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, neumotórax, sepsis, enfermedad de membrana hialina, acidosis metabólica, ventilación mecánica), tipo e inicio temprano de alimentación enteral (ya que las fórmulas hiperosmolares condicionan lesiones en el enterocito), presencia de residuo gástrico mayor a 30%, uso prolongado de antibioticoterapia, uso de bloqueadores H2 o bien situaciones con escasa secreción de ácido gástrico, uso de nutrición parenteral a través de catéter umbilical en posición baja y transfusiones de concentrado eritrocitario sin ayuno³. También se han identificado predictores independientes de progresión a enfermedad severa o fatal (necesidad de tratamiento quirúrgico o muerte): madre menor de 20 años, haber recibido maniobras avanzadas de reanimación al nacimiento y no haber sido alimentado antes del diagnóstico¹¹.

La fisiopatología de la ECN no está totalmente aclarada, de lo que no cabe duda es que se trata de una entidad multifactorial que implica la combinación de predisposición genética, inmadurez intestinal, desequilibrio del tono microvascular, colonización intestinal anormal y mucosa intestinal inmunorreactiva³.

- Inmadurez intestinal: debido al poco desarrollo de la motilidad, digestión, absorción, función inmunológica y de barrera del intestino, el recién nacido prematuro o con factores de riesgo se encuentra con alta probabilidad de una lesión intestinal. La inflamación y necrosis, se debe a que el epitelio del feto y del recién nacido, acostumbrado previamente a un ambiente libre de microorganismos, expresa de manera incrementada al receptor toll like 4 TLR4, contrastando con una expresión disminuida del factor nuclear de transcripción KB (NF- KB)⁴. Además, se ha observado que múltiples citocinas y quimiocinas reclutan células inflamatorias de manera exagerada en niños con ECN, específicamente la interleucina 8, que regula la migración de neutrófilos al sitio de la lesión y las acciones biológicas de otros leucocitos no neutrófilos que incluyen a los linfocitos y a los monocitos⁵.
- Colonización intestinal: se basa en que la ECN no se presenta hasta después de la primera semana de vida, momento en que bacterias anaeróbicas ya han colonizado el intestino, además que muchos de los afectados tienen de manera concomitante bacteriemia, sin embargo, no se ha aislado un microorganismo causal directo⁶. Estudios que comparan cultivos de heces de recién nacidos prematuros y de término a la edad de 1 semana, 1 mes y 2 meses, así como antes y

durante la ECN, reportan que la flora incrementa de manera importante después de la primera semana de vida, la presencia de microorganismos anormales y disminución de la flora intestinal en niños con ECN⁷.

- Hipoxia isquemia: ambos elementos controlan el tono de la microvasculatura relacionado a la presencia de óxido nítrico y endotelina, sin embargo, esta hipótesis que por mucho fue considerada la principal causa de ECN, actualmente se encuentra en controversia ya que la hipoperfusión mesentérica en modelos animales no probó que ocasionara ECN, y es apoyada por la existencia de trastornos de perforación espontánea en niños a término⁸.

Las manifestaciones clásicas de la ECN incluyen la distensión de asas intestinales, cambios en la coloración de la piel abdominal, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, hipotensión, neumatosis intestinal y gas en vena porta o en cavidad abdominal⁹. Actualmente los parámetros más aceptados para establecer el diagnóstico son los criterios de Bell descritos en 1978 (modificados en 1981) para clasificar los estadios o la severidad del cuadro de acuerdo a los datos clínicos y radiográficos (Anexo 1 y 2)⁹. Sin embargo, éstos cuentan con varios limitantes como el hecho de que existen pacientes con ECN severa o que requieran cirugía con manifestaciones de estadios iniciales, mismas que son inespecíficas y compatibles con otras patologías que se presentan en niños de término o sin factores de riesgo⁹.

De acuerdo con el estadio de Bell modificado en el que se encuentren el manejo incluye una amplia variedad de medidas: monitorización estrecha, uso de antibióticos con cobertura contra bacilos gram negativos y aerobios, ayuno, descompresión intestinal con sonda, laparotomía exploradora, resección intestinal y colocación de drenaje¹⁰. Así como los criterios diagnósticos no han cambiado desde 1981, el manejo tampoco lo ha hecho desde el reconocimiento de esta enfermedad. Esto indica que a pesar de ser una entidad ampliamente estudiada, las medidas preventivas han permanecido sin resultados por décadas, hecho que refleja la necesidad de una mejor definición de los criterios diagnósticos o bien al uso de biomarcadores que expresen adecuadamente el desarrollo y progresión de la ECN^{3,9}.

Las medidas preventivas de ECN incluyen alimentación con leche materna exclusiva de manera precoz (antes de los 4 días de vida), administración de probióticos y prebióticos en menores de 34 semanas de edad gestacional o menores de 1500 gr¹, administración de fortificadores de la leche materna, factores de

crecimiento, agentes anticitocinas y glucocorticoides prenatales. Existen medidas controversiales como el retraso de la alimentación enteral e introducción de manera paulatina, ya que esto lleva a atrofia intestinal, incremento de la permeabilidad e inflamación, desarrollo de sepsis tardía y uso prolongado de nutrición parenteral¹². Otra de ellas es el uso de antibióticos vía oral de manera profiláctica ya que incrementan la incidencia de colonizaciones y resistencia bacteriana¹.

Además de ampliar las medidas preventivas, se requiere de otros criterios que contribuyan a distinguir entre ECN y otras posibilidades diagnósticas. Las estrategias para establecer esas diferencias deben incluir el uso de biomarcadores altamente sensibles y específicos que nos permitan determinar con mejor precisión cuáles son los niños con mayor riesgo de desarrollar ECN.

Se conoce que el intestino prematuro, al encontrarse en una situación proinflamatoria, aumenta el riesgo de ECN, además los cambios hematológicos podrían favorecer una translocación bacteriana que a su vez desencadena una respuesta inflamatoria local y sistémica potencialmente fatal ya que el intestino del prematuro es inmaduro en cuanto al desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta inflamatoria sistémica producida, se caracteriza por elevación de las citocinas importante en el diagnóstico y para el pronóstico.¹³

Los biomarcadores pueden proporcionar una mayor precisión para diagnosticar la ECN e incluyen marcadores de inflamación, disfunción intestinal, cambios hematológicos y características clínicas; los biomarcadores existen sin embargo no se utilizan con frecuencia en la práctica clínica.¹⁵

Es conocido que los monocitos se relacionan con el desarrollo de eventos proinflamatorios y en un estudio realizado en Estados Unidos al hacer la revisión de 69 expedientes de pacientes con diagnóstico de ECN y con muy bajo peso al nacimiento, se compararon con 257 controles que incluía pacientes únicamente con intolerancia a la alimentación; ambos grupos en el rango de edad gestacional de 26 a 29 semanas. Los resultados demostraron una disminución de la cuenta de monocitos de $1.7 \times 10^9/L$ a $0.8 \times 10^9/L$ en ECN en estadio II, en estadio III disminuyó de $2.1 \times 10^9/L$ a $0.8 \times 10^9/L$, no hubo cambios en la cuenta de monocitos en el grupo control; el análisis de los datos demostró que una disminución de la cuenta absoluta de monocitos mayor al 20% en un paciente con intolerancia a la alimentación orienta a la presencia de ECN con una sensibilidad de 70% y especificidad de 71%.¹⁷ Nuestro estudio es un observacional, descriptivo y retrospectivo, cuyo objetivo fue conocer los niveles de monocitos sanguíneos

en pacientes con ECN en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de 2012 al 2017 y describir los cambios antes, en el momento del diagnóstico y después.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda de los expedientes de los pacientes de la División de Neonatología que ingresaron de enero de 2012 a diciembre de 2017. Con base en los censos diarios se recabó el número de registros que documentaron Enterocolitis Necrotizante como sospecha diagnóstica. De estos expedientes se incluyeron en la muestra los que tuvieron confirmación diagnóstica de ECN y que contaban con estudios de biometría hemática antes, en el diagnóstico y después. Se obtuvo información del expediente clínico y se extrajeron los datos en una base de Microsoft Excel, las variables que se documentaron fueron sociodemográficas y clínicas, asimismo los valores de las biometrías hemáticas tomadas antes, en el diagnóstico y después. Con estadística descriptiva se analizaron estos datos, utilizando medidas de tendencia central y dispersión (medias y desviación estándar para las variables cuantitativas, y porcentajes para las variables categóricas). Finalmente, estos mismos datos se describieron estratificando por grupos de acuerdo con el peso al nacimiento y posteriormente con base en el estadio de ECN. Los resultados obtenidos fueron representados con tablas y gráficas de barras.

Todos los procedimientos se iniciaron una vez que el comité de investigación y ética en investigación de nuestro hospital aprobó nuestro estudio.

RESULTADOS

Un total de 65 expedientes tuvo documentado como sospecha diagnóstica Enterocolitis Necrotizante en la División de Neonatología de enero de 2012 a diciembre de 2017. De ellos, 35 expedientes tuvieron confirmación del diagnóstico y contaban con estudios de biometría hemática antes, durante y después del diagnóstico. En las características demográficas y clínicas de los pacientes cuyos expedientes se estudiaron encontramos una media de peso al nacimiento arriba de 1500 gramos, con un mayor porcentaje del grupo de edad gestacional entre 32 y 37 semanas de gestación y un Apgar a los 5 minutos en la mayoría de la muestra entre 7-10 puntos. Asimismo, el uso de glucocorticoides prenatales se utilizó en menos del 10% de los pacientes. La edad promedio de diagnóstico de ECN fue a los 12 días de vida.

Ningún paciente falleció durante su estancia en la unidad de cuidados neonatales. (Tabla 1) La cuenta total de monocitos sanguíneos se comportó de la siguiente manera: en el total de los pacientes con ECN (n=35), los valores tienden a ser mayores en el momento del diagnóstico y después del diagnóstico, con una media antes del diagnóstico de 1177 ± 815 , en el momento del diagnóstico de 1467 ± 990 y después del diagnóstico de 1419 ± 1007 (Figura 1). Cuando los datos se estratificaron por peso al nacimiento, se encontró que el grupo con peso al nacimiento menor a 1000 gramos la cuenta de monocitos es menor en el momento del diagnóstico con 980 ± 383 versus 2140 ± 1431 antes del diagnóstico. La cuenta de monocitos en los otros grupos (1000-1500 gramos, 1500-2500 gramos y más de 2500 gramos al nacer) tuvo se cuantificó con un número mayor (Tabla y figura 2). Por otro lado, al estratificar los datos por estadio de ECN, tuvimos valores muy parecidos entre los distintos grupos, con una cuenta total de monocitos mayor al momento del diagnóstico (Tabla y figura 3). Finalmente, las características de la biometría hemática estudiadas en nuestro estudio como son: monocitos totales, hematocrito y plaquetas, tienen comportamientos distintos entre los valores obtenidos antes y en el momento del diagnóstico, por un lado, los monocitos son más abundantes, por otro lado, el hematocrito que se cuantifica en menor proporción más notoriamente después del diagnóstico y las plaquetas que permanecen en niveles normales. (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Un biomarcador se define como un criterio objetivo cuya medición puede indicar de manera predictiva la presencia de un proceso biológico normal, patológico o una respuesta a una intervención. Estos pueden ser moleculares, histológicos, de imagen o bioquímicos. Su importancia radica en que aportan precisión para definir el diagnóstico temprano de las enfermedades, así como una valoración cuantitativa de la severidad o evolución de estas.

Se han estudiado varios biomarcadores que se asocian al grado de severidad y mortalidad en la ECN, por ejemplo la proteína C reactiva, interleucinas, calprotectina y α 1-antitripsina. Se han incluido también algunos indicadores del hemograma como los cambios en el índice banda/neutrófilos, la disminución del recuento de plaquetas y de la hemoglobina, aumento de los eosinófilos tras una transfusión, y la caída aguda en el recuento absoluto de monocitos.

Remon en 2014, en Estados Unidos, realizó un estudio de casos y controles de pacientes con muy bajo peso al nacimiento (rango intercuartil 956 gramos), en donde se compararon 69 expedientes de pacientes con diagnóstico de ECN contra 257 controles de pacientes únicamente con intolerancia a la alimentación; ambos grupos en el rango de edad gestacional de 26 a 29 semanas. Como resultados, se identificó que la disminución de la cuenta de monocitos de $1.7 \times 10^9/L$ a $0.8 \times 10^9/L$ en ECN en estadio II y de $2.1 \times 10^9/L$ a $0.8 \times 10^9/L$ en estadio III, contra una ausencia de cambios en el grupo control. Concluyeron que la disminución de la cuenta absoluta de monocitos mayor al 20% en un paciente de muy bajo peso al nacer con intolerancia a la vía oral, podría considerarse un biomarcador de ECN con una sensibilidad de 70% y especificidad de 71%.

En el mismo sentido, en nuestro estudio encontramos que la cuenta total de monocitos en el momento del diagnóstico en los pacientes de peso adecuado, peso bajo o muy bajo peso al nacimiento es mayor que antes de realizar la integración diagnóstica. Sin embargo, en el grupo de recién nacidos de peso extremadamente bajo, los niveles de monocitos al momento diagnóstico son menores con respecto a los cuantificados al menos 24 horas previas al inicio de síntomas, lo cual coincide con lo reportado por Remon.

Las desventajas de nuestro estudio radican fundamentalmente en ser un estudio observacional descriptivo, con muestreo por conveniencia de los casos de ECN en 5 años en nuestro hospital. Ante estas limitantes, será necesario realizar estudios con mayor nivel de evidencia que permitan encontrar asociaciones y diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio pudimos encontrar que la cuenta total de monocitos sanguíneos tiene diferentes comportamientos en los pacientes con ECN. La descripción de los datos demuestra que en la mayoría de los casos de nuestra muestra los niveles de monocitos sanguíneos en el diagnóstico son mayores que antes de este. Al estratificar por peso al nacimiento, los pacientes con extremadamente bajo peso al nacer presentaron una cuenta de monocitos menor en el momento del diagnóstico. Aunque el tipo de estudio que presentamos no permite establecer asociaciones ni considerar los cambios como estadísticamente significativos, sugerimos realizar estudios analíticos para comparar los datos con lo

escrito en la literatura que sugiere que la disminución de los monocitos sanguíneos pudiera considerarse un biomarcador para el diagnóstico de ECN en recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

REFERENCIAS

1. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2010.
2. Obladen M. Necrotizing enterocolitis: 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009; 96:203-10.
3. Neu J, Walker A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:255-64.
4. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defenses and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:369-77.
5. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol* 2000; 72:391-8.
6. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010; 125:777-85.
7. Schwiertz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res* 2003; 54: 393-9.
8. Nowicki PT, Nankervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:219-34.
9. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007; 27:661-71.
10. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1-7.
11. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol* 2008; 28:665-74.
12. Christensen RD, Jensen J, Maheshwari A, et al. Reference ranges for blood concentrations of eosinophils and monocytes during the neonatal period defined from over 63 000 records in a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2010; 30:540-5.

13. Mahershwari A. Immunological and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2015; 42(3): 567–585.
14. Pang Y, et al. Monocyte activation and inflammation can exacerbate Treg/Th17 imbalance in infants with neonatal necrotizing enterocolitis. *International Immunopharmacology*. 2018; 354–360
15. Gephart SM, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2018; 3–10.
16. Gordon PV, et al. The complete blood cell count in a refined cohort of preterm NEC: the importance of gestational age and day of diagnosis when using the CBC to estimate mortality. *Journal of Perinatology*. 2015; 1–5.
17. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, et al. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol* 2014; 34: 549–54.
18. Lemons JA, 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. *Pediatrics* 2001; e1 12.
19. Fanaroff AA, et al. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003; 281-28.
20. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr* 2015; 175-185.

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Monocitos sanguíneos totales en pacientes con ECN agrupados por peso al nacimiento

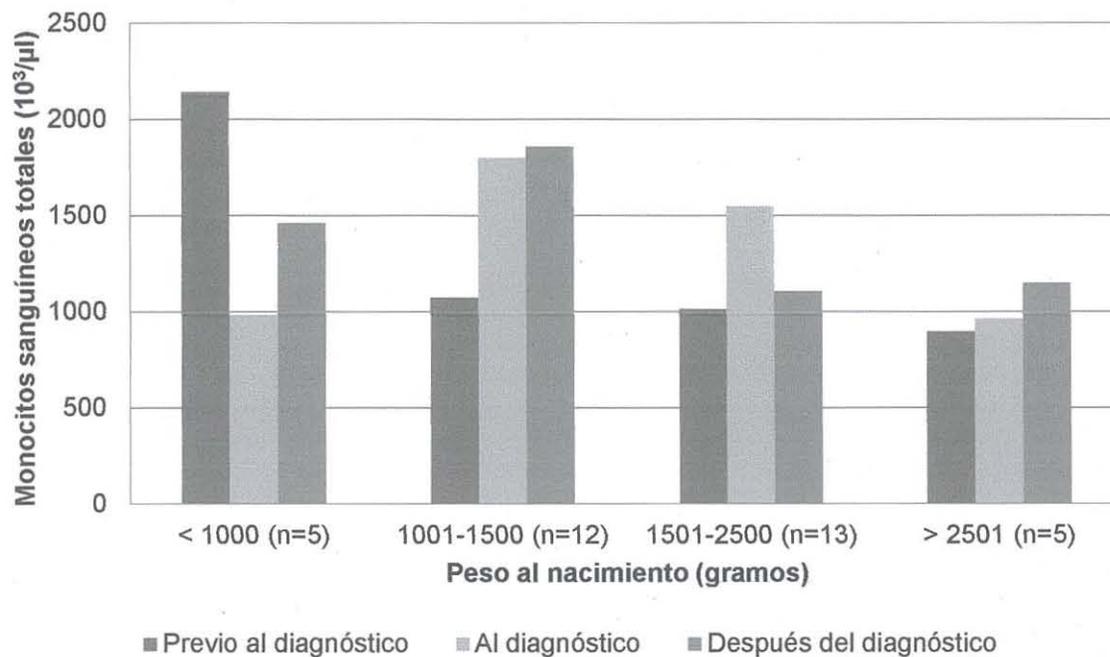


Figura 2. Monocitos sanguíneos totales en pacientes con ECN agrupados por estadio

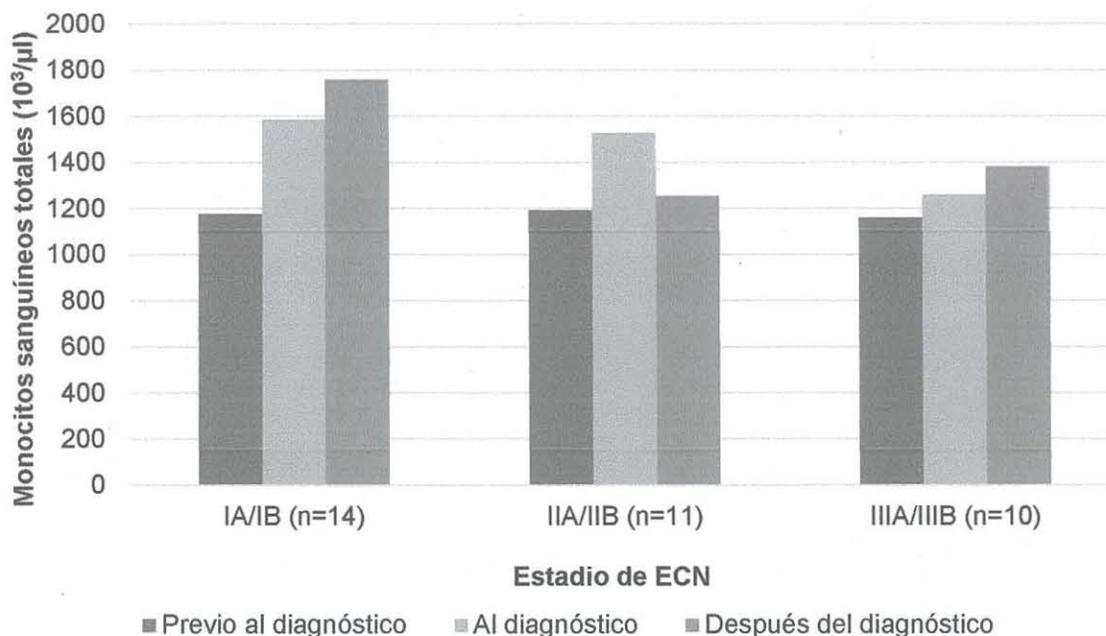


Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con ECN

Características demográficas y clínicas de los pacientes con ECN	
Característica	ECN (n=35)
Peso al nacer (g); media (DE)	1631 ± 697
Edad gestacional (semanas); n(%)	
< 28	2 (5.8)
28-31.6	6 (17.1)
32-37	23 (65.7)
> 37	4 (11.4)
Sexo masculino, n(%)	16 (45.7)
Apgar a los 5 min; n(%)	
0-3	2 (5.8)
4-6	1 (2.9)
7-10	32 (91.3)
Edad materna, media (DE)	28.2 ± 7.6
Corioamnionitis, n(%)	4 (11.4)
Glucocorticoides prenatales, n(%)	3 (8.6)
Preeclampsia, n(%)	8 (22.9)
Edad de diagnóstico de ECN, media (intervalo)	12.6 (2-45)
Días de ventilación mecánica, media (intervalo)	8.0(0-45)
Cirugía abdominal, n(%)	23 (65.7)
Muerte, n(%)	0 (0)
<i>Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; g, gramos; DE, desviación estándar; min, minutos.</i>	

Tabla 2. Resultados de monocitos sanguíneos totales en pacientes con ECN agrupados por peso al nacimiento.

Valores de monocitos sanguíneos ($10^3/\mu\text{l}$)	Menores de 1000 g (n=5)	1001-1500 g (n=12)	1501-2500 g (n=13)	Mayores de 2500 g (n=5)
Previo al diagnóstico; media (DE) _o	2140 ± 1431	1070 ± 692	1013 ± 414	894 ± 617
Al diagnóstico; media (DE) _o	1467 ± 990	1798 ± 1284	1546 ± 920	960 ± 378
Posterior al diagnóstico; media (DE) _o	1419 ± 1007	1855 ± 1271	1106 ± 899	1149 ± 426

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; g, gramos; DE, desviación estándar

Tabla 3. Resultados de monocitos sanguíneos totales en pacientes agrupados por estadio de ECN

Monocitos sanguíneos ($10^3/\mu\text{l}$)	Estadio Ia/Ib (n=14)	Estadio IIa/IIb (n=11)	Estadio IIIa/IIIb (n=10)
Previo al diagnóstico; media (DE) _o	1174 ± 645	1191 ± 1211	1160 ± 525
Al diagnóstico; media (DE) _o	1583 ± 918	1527 ± 1080	1257 ± 1066
Posterior al diagnóstico; media (DE) _o	1758 ± 1014	1254 ± 1000	1380 ± 1080

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; DE, desviación estándar

Tabla 4. Resultados de la biometría hemática en pacientes con ECN

Monocitos sanguíneo ($10^3/\mu\text{l}$)	Previo al diagnóstico (n=35)	Al diagnóstico (n=35)	Después del diagnóstico (n=35)
Monocitos totales ($10^3/\mu\text{l}$); media (DE)	1177 ± 815	1468 ± 990	1420 ± 1008
Hematocrito (%); media (DE)	42.2 ± 9.4	41.1 ± 8.5	38.5 ± 8.3
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$); media (DE)	203 ± 82	240 ± 110	225 ± 120

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; DE, desviación estándar