



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUALIZADA DE LA  
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS  
DE UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN  
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. LAURA SÁNCHEZ DELGADO**

ASESOR DE TESIS

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 599.2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUALIZADA DE LA  
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE  
UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”.**

No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 599.2020

AUTORIZACIONES

---

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación

---

Dr. Manuel Cázarez Ortiz  
Profesor Titular del Curso de Neonatología y Asesor de Tesis

---

Dra. María Adela Ramírez Moreno  
Profesor Adjunto del Curso de Neonatología

---

Dra. Laura Sánchez Delgado  
Autor de Tesis

## DEDICATORIA

A los recién nacidos, por los que se fueron a casa y por los que tomaron alas, por su incansable lucha por sobrevivir, demostrándome día a día que los milagros existen, incluso en condiciones que parecieran imposibles, gracias por enseñarme que todo con amor se puede lograr.

A mis padres María Beatriz Delgado Martínez y José Francisco Sánchez Bernal, no hay manera, ni una sola palabra que pueda expresar el profundo agradecimiento hacia ustedes por el amor, los valores, el impulso, la motivación, el cuidado, la protección, los desvelos y los sacrificios que han tenido para mí. Soy la más afortunada de tenerlos como mis padres, gracias por alentarme a lo largo de todos estos años, por todo el esfuerzo para que pueda alcanzar mis metas, pero sobre todo para que yo sea feliz. Gracias papis, los amo.

A mi hermano Mauricio Sánchez Delgado, por hacer de mi infancia un recuerdo maravilloso, por todas las enseñanzas como hermano mayor, por cuidarme y protegerme siempre, por ser el mejor ejemplo de que se puede alcanzar el éxito.

A mis abuelitos Sofía y Armando, Juanita y Luis, que siempre han creído en mí. A mis tíos y tías, que siempre me envían ánimos y palabras de aliento en la distancia.

Gracias a mi asesor y maestro el Doctor Manuel Cázares Ortiz, quien con toda paciencia ha guiado este proyecto de investigación, por las enseñanzas en la sala, en el aula, en la vida y que además me dio la oportunidad de pertenecer a su grupo de médicos.

Al Doctor Guillermo Luna Álvarez, que día a día me demuestra que en una misma persona se puede encontrar al mejor amigo, compañero de equipo y confidente, gracias por alentarme a vencer mis miedos, por tomar mis sueños como suyos, pero sobre todo gracias por toda la paciencia, comprensión y amor.

Laura Sánchez Delgado.

## ÍNDICE

1. Introducción	9
1.1 Definición	9
2. Antecedentes	10
2.1 Epidemiología	12
2.2 Factores de riesgo	13
2.3 Fisiopatología	16
2.4 Cuadro Clínico	17
2.5 Clasificación	18
2.6 Diagnostico	18
2.7 Tratamiento	20
2.8 Complicaciones	23
2.9 Pronóstico	24
2.10 Prevención	25
3. Objetivos	28
3.1 Objetivo General	27
3.2 Objetivos Específicos	27
4. Material y métodos	28
4.1 Criterios de inclusión	28
4.2 Criterios de exclusión	29
4.3 Criterios de eliminación	29
4.4 Tipo de muestreo	29
5. Resultados	30
6. Análisis de Resultados	36
7. Discusión	37
8. Conclusiones	40
9. Sugerencias	41
10. Anexos	42
11. Bibliografía	44

# “CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUALIZADA DE LA ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”

## RESUMEN

**Título:** Caracterización epidemiológica actualizada de la Enterocolitis Necrosante en recién nacidos prematuros e una institución de tercer nivel.

**Autores:** Cazarez-Ortiz M., Sánchez-Delgado L.

**Introducción:** La enterocolitis necrosante (ECN) es la patología que constituye la emergencia gastrointestinal que con mayor frecuencia afecta a los recién nacidos (RN), y la mortalidad coligada a ella es elevada. Asocia gran morbilidad, siendo necesarias múltiples intervenciones quirúrgicas que pueden conducir al paciente al uso de alimentación parenteral prolongada, infecciones derivadas del uso de catéteres centrales, bacteriemias, síndrome de intestino corto y la necesidad trasplante.

Se han demostrado diversos factores de riesgo asociados a la ECN, especialmente la prematuridad y el bajo peso hasta el 90% de los casos.

**Objetivo:** Conocer las características epidemiológicas de los RN con diagnóstico de Enterocolitis Necrosante atendidos en el Centro Nacional 20 de Noviembre.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia donde se enrolaron todos los expedientes de recién nacidos de  $\leq 32$  semanas de gestación y peso la nacimiento  $\leq 1,500$  g, tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y que desarrollaron Enterocolitis Necrosante, se analizaron los factores relacionados con el desarrollo de esta patología.

**Aspectos éticos:** Es una investigación sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, apegándonos a los principios éticos derivados del informe Belmont. No hay conflicto de interés.

**Resultados:** Se encontraron 22 casos de recién nacidos prematuros con diagnóstico de enterocolitis necrosante, reportando una prevalencia de 5.1%, de los cuales 12 fueron

femeninos y 10 masculinos. Se encontró que pacientes con un peso menor a 1,000 g, desarrollaron enterocolitis necrosante en un estadio más avanzado, reportando una mortalidad de 4.5 %. Siendo el empleo de antibióticos y uso del inicio tardío de la vía oral, los factores de riesgo con mayor peso para el desarrollo de Enterocolitis Necrosante.

**Conclusiones:** La prevalencia de Enterocolitis Necrosante en prematuros con  $\leq 32$  SDG y con peso  $\leq$  de 1500 g, en un periodo de 5 años, es de 5.1 %, siendo los casos más severos en pacientes extremadamente prematuros. La patología respiratoria, enfermedades cardiacas y la restricción del crecimiento intrauterino incrementan la posibilidad de padecer Enterocolitis Necrosante. De acuerdo a los criterios de Bell la mayoría de los pacientes cursó, con estadio IA, siendo los pacientes con peso  $<$  a 1000 gramos, aquellos que cursaron con estadios más avanzados.

**Palabras Clave:** Enterocolitis Necrosante, prematuro, factores de riesgo, UCIN.

## **ABSTRACT**

Title: Updated epidemiological characterization of Necrotizing Enterocolitis in premature newborns and a tertiary institution.

Authors: Cazarez-Ortiz M., Sánchez-Delgado L.

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the pathology that constitutes the gastrointestinal emergency that most frequently affects newborns (NBs). It is associated with great morbidity, requiring multiple surgical interventions that can lead the patient to the use of prolonged parenteral feeding, infections derived from the use of central catheters, bacteremia, short bowel syndrome and the need for transplantation.

Various risk factors associated with NEC have been demonstrated, especially prematurity and low weight in up to 90% of cases.

Objective: To know the epidemiological characteristics of the NBs diagnosed with Necrotizing Enterocolitis treated at the Centro Nacional 20 de Noviembre.

Material and methods: A retrospective, cross-sectional and descriptive study was carried out, a non-probabilistic sampling was used for convenience where all the records of newborns of  $\leq 32$  weeks of gestation and birth weight  $\leq 1,500$  g were enrolled, treated in the unit of neonatal intensive care (NICU) and those who developed Necrotizing Enterocolitis, the factors related to the development of this pathology were analyzed.

Ethical aspects: It is an investigation without risk in accordance with the General Health Law contained in the Political Constitution of the United Mexican States on research for health in human beings, titles V and VI, adhering to the ethical principles derived from the report Belmont. No conflict of interest.

Outcome: 22 cases of premature newborns with a diagnosis of necrotizing enterocolitis were found, reporting a prevalence of 5.1%, of which 12 were female and 10 male. It was found that patients weighing less than 1,000 g developed necrotizing enterocolitis in a more advanced stage, reporting a mortality of 4.5%. Being the use of antibiotics and the use of late initiation of

the oral route, the risk factors with the greatest weight for the development of Necrotizing Enterocolitis.

Conclusions: The prevalence of Necrotizing Enterocolitis in premature infants with  $\leq 32$  WOG and weighing  $\leq 1500$  g, in a period of 5 years, is 5.1%, the most severe cases being in extremely premature patients. Respiratory pathology, heart disease and intrauterine growth restriction increase the possibility of suffering from Necrotizing Enterocolitis. According to Bell's criteria, most of the patients had stage IA, with patients weighing  $<1000$  grams being those with more advanced stages.

Key Words: Necrotizing enterocolitis, premature, risk factors, NICU.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.2 Definición

La enterocolitis necrosante (ECN) es la patología que constituye la emergencia gastrointestinal que con mayor frecuencia afecta a los RN, y la mortalidad coligada a ella es elevada. Asocia gran morbilidad, siendo necesarias múltiples intervenciones quirúrgicas que pueden conducir al paciente al uso de alimentación parenteral prolongada, infecciones derivadas del uso de catéteres centrales, bacteriemias, síndrome de intestino corto y la necesidad de trasplante. (1)

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 a 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 clínica.

Se han demostrado diversos factores de riesgo asociados a la ECN, especialmente la prematuridad y el bajo peso hasta el 90% de los casos. Otro de los factores implicados en la patogenia es la barrera intestinal, aunque la fisiopatología no es completamente clara, parece existir una inmadurez de la misma y un enterocito que no regula completamente la penetración de los microorganismos patógenos. Todo ello, asociado a una respuesta inmunitaria pobre que puede conducir al aumento del índice de apoptosis y producir un sobrecrecimiento bacteriano. (1)

La mayor parte de los casos de ECN 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. (2)

A pesar de los avances médicos en el manejo de estos pacientes en las (UCINes), la mortalidad asociada se mantiene prácticamente invariable y se estima entre un 20 y un 40%, y hasta un 50% cuando en paciente requiere intervención quirúrgica.

La etiología permanece poco definida y un sólo 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 clínica: prematuridad, colonización bacteriana y alimentación enteral precoz. Es el resultado final de un proceso multifactorial en un paciente predispuesto y que provoca una respuesta inflamatoria con necrosis de la pared intestinal. (3)

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.

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 éste como «necrosis intestinal sin perforación». Aproximadamente el 70% de los pacientes con ENC pueden ser manejados con tratamiento conservador; el resto evoluciona hacia estadios más avanzados de la enfermedad y requiere tratamiento quirúrgico. (2)

## **2. ANTECEDENTES**

La ECN no es una enfermedad nueva. Se ha informado desde que las unidades de cuidados especiales comenzaron a alojar a los recién nacidos prematuros (RNP). Aunque no fue ampliamente reconocida como una entidad importante hasta el advenimiento de la atención neonatal moderna en la década de los 60s y principios de los 70s.

Su primera documentación conocida fue en 1823, cuando Charles Billard en París describió lo que pudo haber sido el primer informe de caso publicado de enterocolitis necrotizante (ECN) Describió esto como "enterocolitis gangrenosa" en un bebé pequeño con infección, inflamación y necrosis del tracto gastrointestinal. La autopsia de este paciente describió un íleon terminal intensamente rojo e hinchado, con mucosa friable y la superficie cubierta de sangre. De hecho, la mucosa era tan suave que 'se convirtió en un puré cuando se rascó con la uña'. Esta

descripción es consistente con los hallazgos clínicos que a veces se observan en nuestros pacientes con ECN ahora, y puede ser la primera cuenta publicada de ECN. (4)

En 1944, Heinrich Willi informó sobre 62 casos de 'enteritis maligna' en recién nacidos. Estos casos fueron de interés en que 2/3 de ellos tenían un peso al nacer inferior a 2,500 g, parecían estar asociados con el hacinamiento en el vivero, y generalmente ocurrían en grupos. Estas observaciones pueden ser las primeras que describen lo que posteriormente se informó como una 'epidemia de ECN', aunque estos eventos son claramente poco comunes en la era actual.

Hubo 85 casos descritos en 1952 por Schmidt y Kaiser en dos informes donde los R.N. tenían síntomas abdominales, heces con sangre y evidencia patológica de intestino ulcerado y necrótico que denominaron "enterocolitis ulcerosa necroticans", o el precursor de la enterocolitis necrotizante. Estas publicaciones a menudo se acreditan como las primeras descripciones de ECN y enmarcan la enfermedad para que muchos investigadores posteriores la analizaron y caracterizaron. (5), (6), (7).

En 1951, el radiólogo Arthur Steinen observó neumatosi intestinal en la radiografía de un paciente recién nacido con heces con sangre, y describió "desde el gas de la raíz mesentérica puede diseccionarse, extenderse a la inserción mesentérica del intestino y desde aquí disecar a lo largo de las capas subserosas o, siguiendo los vasos sanguíneos, posteriormente entrar en la submucosa". Este hallazgo se ha convertido en el sello radiológico distintivo de la ECN, y los científicos han especulado sobre la contribución de este gas en la pared intestinal para incluir el gas hidrógeno como un subproducto de la fermentación bacteriana en el sustrato de los carbohidratos. Aunque controvertido, esto puede explicar por qué ECN puede ocurrir en pacientes muy prematuros sin evidencia de neumatosi intestinal, particularmente antes de que la alimentación enteral haya sido bien establecida.

En las décadas de los 50s y de los 60s, a medida que más y más bebés prematuros podían sobrevivir debido a los avances en la atención neonatal para RN de muy bajo peso al nacer, hubo un aumento significativo y constante en los casos de enterocolitis necrotizante. En el Hospital de la Universidad de Columbia en Nueva York se realizaron extensos estudios los cuales concluyeron que la hipoxia fue un iniciador importante del desarrollo de lesiones intestinales en los RN, pero que la alimentación enteral, la flora microbiana intestinal y la inflamación contribuyeron a la vía final común de la enfermedad. Estos estudios demostraron

que las bacterias Gram negativas contribuyeron significativamente al resultado de ECN, y que la prematuridad fue un factor de riesgo importante, presumiblemente debido a las defensas del huésped inmaduras o deterioradas.

En 1965, Mizrahi y sus colegas utilizaron por primera vez el término "enterocolitis necrotizante" para describir este síndrome que consistía en distensión abdominal, shock y hemorragia y perforación intestinal. Así mismo realizaron cultivos en sangre y líquido peritoneal de pacientes con la enfermedad y demostraron una predilección por las bacterias Gram negativas, particularmente E. Coli como agentes ofensivos asociados con ECN. (7)

En 1978, Martin Bell y sus colegas clasificaron ECN en tres etapas según la gravedad de la presentación clínica y las estrategias de tratamiento recomendadas en 1978. Posteriormente Kliegman y Walsh modificaron en 1986 esta clasificación, siendo actualmente esta última la más empleada para establecer conductas terapéuticas y pronósticas. (2) (8)

## **2.1 Epidemiología**

La NEC es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer. La incidencia reportada de ECN es de uno por 1,000 nacidos vivos. Afecta casi exclusivamente a prematuros, con especial incidencia en los de muy bajo peso al nacimiento. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de ECN tienen menos de 32 semanas de gestación; ocurre en el 11-15% de los que pesan menos de 1,000 g y en el 4-5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 g. Solamente el 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o casi a término. (9)

En América, estudios realizados por la Red Canadiense Neonatal y The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, la ECN afecta aproximadamente al 5% de los lactantes < 33 semanas de gestación y al 11% de lactantes ≤ 28 semanas de gestación. La ECN no tiene estacionalidad, localización geográfica o predilección sexual. En los bebés con menos de 1,000 g de peso al nacer, la ECN generalmente se desarrolla después de las primeras 2 semanas de vida; en los RNP tardíos y RNT, la ECN se puede desarrollar en la primer semana de vida. (10)

En México, existen escasos reportes en la bibliografía sobre NEC. En una serie de 322 casos, por Mancilla y et al., en el año de 1989, en el boletín Médico del Hospital Infantil de México reportaron una incidencia de ECN de 7.2% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales, con mortalidad global de 29.5%. (11)

El departamento de cirugía del Hospital infantil de México, en el año 2015 realizó un estudio retrospectivo, comparativo, tipo casos y controles, obteniendo una prevalencia de 9.2 % en la Unidad de Cuidados intensivos. De los 105 pacientes analizados fallecieron 6, obteniendo una tasa de mortalidad de 6.5 %, teniendo como causa de muerte choque séptico y/o falla orgánica múltiple. El promedio de edad gestacional de los pacientes que presentaron ECN osciló alrededor de las 35 semanas de gestación, confirmando que la prematurez sigue siendo un factor de riesgo sumamente importante para presentar dicha enfermedad. (12)

## **2.2 Factores de riesgo**

Se reportan como factores de riesgo de ECN la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), la inmadurez intestinal, la alteración de la microbiota, la sepsis, el tipo de alimentación y la isquemia. Mientras que en los neonatos de término que desarrollan ECN se reportan la hipoxia-isquemia, asfixia, enfermedad cardíaca congénita, hipotensión y sepsis.

Factores de riesgo prenatales:

El consumo de la cocaína durante el embarazo puede causar hipoxia prenatal generalizada dependiente de su efecto alfa adrenérgico, con gran vasoconstricción que puede llevar a isquemia intestinal selectiva ante la falta de un mecanismo autorregulador, favoreciendo el desarrollo de ECN.

Doppler fetal alterado: sugiere sufrimiento fetal y se ha encontrado que en neonatos menores de 2.000 g con flujo diastólico ausente o invertido en la arteria umbilical se presenta ECN con mayor frecuencia, comportándose como un factor de riesgo importante. (13)

Ausencia del uso de esteroides prenatales: Se ha comprobado que el uso de esteroides antenatales es eficaz para inducir maduración pulmonar y en estudios con animales se ha visto

que inducen maduración de la mucosa intestinal y de sus microvellosidades, estimulando la producción de maltasa y sacarasa y la función de la bomba Na/K ATPasa. (14)

Factores de riesgo inherentes al recién nacido:

Prematuridad: reconocida como el principal factor de riesgo para ECN, encontrándose mayor incidencia a menor edad gestacional. Se han identificado diferentes características en el prematuro que lo predisponen a la presentación de ECN, como inmadurez de la mucosa, deficiencia de la respuesta inmune y peristalsis disminuida, todos los cuales contribuyen a una mayor susceptibilidad para la colonización y la traslocación bacteriana.

Restricción del crecimiento intrauterino: muchos estudios han documentado una mayor incidencia de ECN niños de menor peso y en niños de BPEG. Es posible que una alteración en el flujo umbilical que lleve a la restricción del crecimiento intrauterino por asfixia fetal crónica sea a su vez responsable del riesgo aumentado para NEC de estos neonatos (13)

Factores genéticos: algunas mutaciones aumentan el riesgo para padecer enterocolitis necrotizante, se ha descrito la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, que es esencial para preservar la integridad de la barrera intestinal. Otras alteraciones reportadas son el polimorfismo de los receptores Toll-like y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (FNkB1) y FNkBIA. (15)

Inmadurez intestinal: es el más consistente e importante factor de riesgo de ECN, el tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y del vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, merma de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. (16)

Isquemia intestinal: la isquemia secundaria a hipoxia se reporta como factor de riesgo importante de ECN; se ha asociado con factores que resultan de la presencia de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica selectiva, como ocurre en las cardiopatías congénitas, persistencia del conducto arterioso (PCA) hemodinamia inestable, administración de indometacina o ibuprofeno y exanguinotransfusión. A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son

mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 (ET1); cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular.

Factores derivados del cuidado y tratamiento del recién nacido:

Alimentación enteral: es el segundo factor de riesgo más importante para la ECN, en más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado. Los mecanismos por los cuales la alimentación incrementa el riesgo de ECN son: (13)

- 1) Alteración de la microbiota
- 2) Alteración en el flujo intestinal
- 3) Estrés hiperosmolar
- 4) Mala digestión de la proteína o lactosa de la leche
- 5) Activación de la respuesta inflamatoria.

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. (9)

Microbiota intestinal: La colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. Las bacterias comúnmente aisladas son E. coli, Klebsiella, Enterobacter, S. epidermidis, Pseudomonas, Serratia y Clostridium sp. La sepsis nosocomial es un factor de riesgo para ECN, ya que en el 30% de los casos los hemocultivos son positivos a bacterias Gram negativas o Gram positivas. Algunos estudios demuestran que el uso prolongado de antibióticos empíricos y los inhibidores de la acidez gástrica alteran la microbiota y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas que predispone al desarrollo de ECN. (9)

Cateterismo umbilical: se describen la presencia del espasmo de los vasos y la formación de microémbolos que alteran el flujo sanguíneo al intestino por la reducción del lumen de la aorta y la disminución de la cantidad de sangre llevada por los vasos sanguíneos derivados de ésta. Así mismo imponen un mayor riesgo, ya que podrían ocasionar embolización de arterias mesentéricas. (9)

### **2.3 Fisiopatología**

La ECN es una enfermedad inflamatoria severa del intestino que afecta comúnmente al íleo y colon. Su patogénesis es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la interacción de inmadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune.

La mucosa intestinal del bebé prematuro presenta un estado de equilibrio persistente entre la lesión y la reparación. La lesión de la mucosa intestinal puede depender de una variedad de afecciones típicas de la prematuridad, incluida la hipoxia, la infección y el hambre. La disfunción microcirculatoria contribuye al daño epitelial. En condiciones fisiológicas óptimas, la curación del epitelio comienza inmediatamente después de la lesión con migración de enterocitos maduros desde área afectada. Posteriormente, la proliferación de nuevos enterocitos dentro de las criptas de Lieberkühn completa el proceso de reparación. Recientemente se ha sugerido que NEC está asociado con una marcada inhibición tanto en la migración como en la proliferación de enterocitos, lo que hace que el huésped sea especialmente susceptible a más lesiones y finalmente a la translocación bacteriana. (Anexo 1) (17)

La sobre-reacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like, ocasionando disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), factor activador de plaquetas y gran cantidad de bacterias a la submucosa, lo que desencadena la liberación de varios mediadores proinflamatorios (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos, tromboxanos) que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o grueso y disfunción microcirculatoria con liberación de ET1, lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis.

Casi todos los estudios sobre ECN asocian infecciones con la enfermedad. Sin embargo, no se ha identificado ningún microbio específico como factor etiológico determinante y, sorprendentemente, los mecanismos específicos por los cuales las infecciones contribuyen a ECN siguen siendo desconocidos. Probablemente se trate de una disbiosis actualmente

indefinida, que puede favorecer la activación de TLR4 y la translocación de patógenos a través del epitelio. (17)

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial y se desarrolla hasta en el 84 % de los prematuros menores de 28 semanas de gestación y con peso menor a 1000 g al nacer.

El problema tiende a ser más frecuente y más grave en prematuros de 24 – 27 semanas de gestación y con peso extremadamente bajo (menor a 800 g).

## **2.4 Cuadro Clínico**

La presentación clínica de la ECN puede variar de signos no específicos que progresan insidiosamente por varios días a un inicio fulminante en pocas horas con signos gastrointestinales, disfunción multiorgánica y choque. La mayoría de los casos de ECN (> 95%) se desarrollan después de que inicia la alimentación enteral, habitualmente en la segunda semana de vida (8-10 días), cuando reciben un aporte enteral de 100-120 mL/kg/día, aunque en neonatos pretérmino < 28 semanas, el cuadro clínico inicial ocurre más tarde, con edad media de 21 días.

En los estadios iniciales, pueden presentar inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia y signos gastrointestinales como aumento de residuos gástricos, distensión abdominal, vómito biliar y sangre visible u oculta en heces. La progresión del cuadro clínico ocasiona distensión abdominal importante con asas intestinales visibles o palpables, aumento de sensibilidad a la palpación, edema o eritema de la pared, equimosis y ascitis. Una pequeña proporción presenta masa abdominal palpable y/o persistencia de datos de obstrucción intestinal. Algunos síntomas sistémicos no específicos como son presencia de distermia, hipovolemia, taquicardia y dificultad respiratoria moderada; en los casos más severos encontramos datos de respuesta inflamatoria sistémica con hipotensión, falla respiratoria que requiere incremento del manejo ventilatorio, coagulopatía y falla renal. (18) (19)

## **2.5 Clasificación**

Los criterios de estadificación modificado de Bell utiliza signos sistémicos, hallazgos en el examen abdominal y signos radiológicos para estadificar la Enterocolitis necrotizante en tres etapas diferentes de gravedad. Cada etapa de avance incluye las características de la etapa anterior más hallazgos adicionales debido al aumento de la gravedad de la enfermedad. (Anexo 2). (19).

## **2.6 Diagnóstico**

Laboratorio:

En los resultados de laboratorio destacan la trombocitopenia con un descenso rápido como signo de progresión a mal pronóstico. También se encontrará aumento o disminución leucocitaria, así como anemia. Puede o no, disminuir la cantidad de monocitos, y haber aparición persistente y temprana de eosinófilos, También se ha encontrado la presencia de disglucemia, hiponatremia, alteraciones en los tiempos de coagulación (TP y TPT), y en la gasometría arterial, puede llegar a presentar acidosis metabólica. (2)

Biomarcadores:

El uso de biomarcadores será de utilidad para predicción de la ECN. Dentro de estos estudios se incluyen los ácidos grasos ligados a proteínas (I-FABP), calprotectina en heces y la claudin 3 en orina. También se encuentra la S100 mieloide ligado a proteína en individuos que terminaron en quirófano. Los marcadores clásicos no específicos incluyen a la proteína C reactiva, procalcitonina, IL-6, IL-8 y neutrófilos CD64 para una detección en fases tempranas, aunque no logren diferenciar la ECN de patologías inflamatorias intestinales o infecciosas. Otro tipo de citoquinas localizadas durante la progresión de la enfermedad incluyen la IL-1 (que puede presentarse en con 2 isoformas), la IL-10 (que modula la respuesta inmune innata y adaptable inhibiendo macrófagos y la producción de otro tipo de citoquinas), la IL-17 (reduce proliferación e incrementa la apoptosis, lo cual imposibilita la progresión a ECN). (20)

Estudios de imagen:

El pilar de la imagen diagnóstica es la radiografía abdominal. Una radiografía abdominal anteroposterior (AP) y decúbito lateral izquierdo es esencial para evaluar inicialmente a cualquier bebé con signos abdominales. Los Rayos X son importantes para poder seguir el curso de la enfermedad, por lo que es necesario obtener radiografías seriadas cada 8 o 12 horas.

Los signos radiológicos pueden variar desde signos poco específicos como escasos de aire intestinal (que puede representar íleo, asas intestinales colapsadas), pared intestinal engrosada, asas intestinales dilatadas. Un asa fija y dilatada que persiste en varias tomas, es especialmente preocupante, pudiendo indicar la presencia de un asa intestinal necrótica. (19)

La Neumatosis intestinal (gas en la pared intestinal que muestra un patrón lineal o burbujeante) está presente en 50-75% de los pacientes. Esta aparece como vía de tren lucida ubicada dentro de la pared intestinal. Las burbujas de aire intramurales representan el gas producido por las bacterias dentro de la pared del intestino. (21)

La presencia de aire libre a nivel abdominal, es preocupante y generalmente requiere una intervención quirúrgica de emergencia, pero puede ser difícil realizar el diagnóstico en una radiografía simple, por lo que se recomienda la toma de una radiografía en decúbito en cada evaluación. Una sutil línea radiolúcida sobre el hígado y el contenido abdominal es característica del aire intraperitoneal. Representa la burbuja de aire que se ha elevado a la cara más anterior del abdomen en un bebé acostado en posición supina. (21)

El aire libre puede ser difícil de diferenciar del aire intraluminal. La radiografía en decúbito del lado izquierdo hacia abajo (lateral izquierdo) permite la detección de aire intraperitoneal, que se eleva por encima del hígado y se puede visualizar más fácilmente que en otros puntos de vista. Esta vista debe obtenerse con cada examen AP hasta que la enfermedad progresiva ya no sea una preocupación.

El gas portal aparece como áreas ramificadas lineales de densidad disminuida sobre la sombra del hígado y representa el aire presente en el sistema venoso portal. Su presencia se considera un signo de mal pronóstico. El gas portal se observa mucho más dramáticamente en ecografía.

Los estudios de ecografía abdominal de recién nacidos con ECN han revelado hallazgos positivos. Presenta típicamente asas intestinales de paredes gruesas con hipomotilidad, a menudo hay líquido intraperitoneal. En presencia de neumatosis intestinal, se observa gas en la circulación venosa portal dentro del hígado.

En el ultrasonido abdominal se puede observar el grosor y la ecogenicidad de la pared intestinal, la acumulación de líquido libre y focal, la peristalsis y la presencia o ausencia de la perfusión de la pared intestinal mediante imágenes Doppler. (22)

No se recomienda el uso de tomografía para el diagnóstico de ECN o para identificar la presencia de aire libre. Sin embargo se puede utilizar un examen con un enema soluble en agua para demostrar neumatosis o un sitio de perforación. (19)

## **2.7 Tratamiento**

El manejo de la ECN es en gran parte de apoyo y está dirigido a prevenir progresión, restauración de la homeostasis y minimización de complicaciones. Los proveedores deben retener la alimentación oral y descomprimir el estómago mediante la colocación de una sonda nasogástrica de gran calibre y la aplicación de succión intermitente. Se requiere acceso intravenoso para proporcionar líquido, electrolitos, nutrición y agentes antimicrobianos. La restricción de la alimentación enteral depende de los hallazgos radiográficos, el estado clínico del paciente, así como la práctica local de cada unidad.

Muchos pacientes cuyos signos se resuelven y cuya ECN no progresan más allá de la etapa I, se alimentan después de 48 a 72 horas. Si el período de restricción enteral es más largo se debe considerar la nutrición parenteral total. (10)

### Reposo intestinal y antibióticos

El reposo intestinal mediante la interrupción de la alimentación con leche es de suma importancia. una vez que se hace un diagnóstico de ECN definida, ya que esto proporciona tiempo para el intestino para descansar y recuperarse de la inflamación. La recomendación actual sobre la duración del reposo intestinal es, sin embargo, arbitraria, muchos pacientes cuyos signos se resuelven y cuya ECN no progresan más allá de la etapa I, se alimentan

después de 48 a 72 horas. Generalmente alrededor de siete días para la etapa II y 14 días para la etapa avanzada (estadio III) ECN, respectivamente. Algunos estudios han demostrado los beneficios de períodos más cortos de reposo intestinal, pero no se puede descartar un mayor riesgo de recurrencia de la ECN. El reinicio temprano de la alimentación con leche para prevenir la atrofia de las mucosas y evitar la exposición prolongada a antibióticos es importante para preservar la flora intestinal. (10) (23)

Los patrones de resistencia microbiana local deben guiar la elección de antibióticos. Antibióticos de amplio espectro como ampicilina y gentamicina. Las cefalosporinas de tercera generación se prescriben por lo general durante 10 a 14 días, durante este período, considerando el papel de las bacterias entéricas en la patogenia de la ECN y la posibilidad de una sepsis concomitante de aparición tardía. El hemocultivo es positivo en aproximadamente el 30% de los casos de ECN. Se puede considerar la vancomicina si existe la presencia de estafilococos coagulasa negativos o sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Se recomienda la cobertura anaeróbica con metronidazol y clindamicina, si se prueba o se sospecha una perforación. Si bien la cobertura anaeróbica utilizada habitualmente aumenta el riesgo de estenosis de inicio tardío, reduce la mortalidad. entre los bebés que requieren tratamiento quirúrgico.

#### Descompresión gástrica de rutina

La descompresión del tracto gastrointestinal debe lograrse rápidamente mediante la aspiración rutinaria de la sonda gástrica (preferiblemente de doble lumen). También se puede utilizar una succión baja y constante. Estas pérdidas deben reemplazarse con 0.9% cloruro de sodio IV (o solución de lactato de Ringer) con cloruro de potasio adicional. La descompresión rápida evita el síndrome compartimental, evita que el aumento de la presión intraluminal comprometa aún más la circulación entérica y esplácnica, y también ayuda al movimiento diafragmático. (10)

#### Atención de apoyo y seguimiento.

Se requiere un manejo juicioso de los fluidos. La depleción del volumen intravascular al tercer espacio podría justificar 1.5 veces (hasta 200ml/kg/día) de líquido de mantenimiento, además del reemplazo del gasto de la sonda orogástrica. Es necesario iniciar manejo con Nutrición parenteral con adecuado aporte de proteína.

Los bebés deben ser monitoreados cuidadosamente por el aumento repentino de la circunferencia abdominal a pesar de la aspiración de rutina. Esto puede indicar el inicio de neumoperitoneo y debe descartarse mediante estudios de imagen. Debe proporcionarse manipulación y analgesia adecuada. (19)

Entre un tercio y la mitad de todos los casos diagnosticados pueden provocar una complicación que requiera una intervención quirúrgica. La indicación más común y absoluta de cirugía en la ECN es un neumoperitoneo secundario a una perforación intestinal. Existen sin embargo, las indicaciones relativas de la cirugía que O'Neill et al, describió en 1975, donde los autores plantearon la noción de Identificar al lactante "en riesgo" en el que la intervención quirúrgica temprana puede prevenir la progresión a la necrosis intestinal y la consiguiente perforación. Los factores de riesgo identificados en su serie fueron persistentes, como empeoramiento de la neumatosis en el examen radiográfico seriado, hiponatremia repentina, acidosis y una caída profunda y sostenida del recuento de plaquetas sugestivo de gangrena.

#### Estrategias operativas

El tipo de procedimiento empleado depende en gran medida de la condición clínica del paciente, así como la extensión del intestino afectado.

Los objetivos de la cirugía incluyen:

1. Resección del intestino gangrenoso con la finalidad de desfuncionalizar el intestino para reducir el riesgo de sepsis y la subsiguiente insuficiencia multiorgánica.
2. Intervención temprana para reducir el grado de contaminación y sepsis.
3. Conservar una longitud adecuada del intestino para prevenir el síndrome de intestino corto.

#### Drenaje peritoneal versus laparotomía

El enfoque estándar adoptado en los RN que han sufrido una perforación intestinal es realizar una laparotomía. Sin embargo, en aquellos pacientes críticamente enfermos con compromiso respiratorio por distensión abdominal y entablillado diafragmático, se puede realizar drenaje peritoneal primario como procedimiento de rescate en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Existe controversia cuando el procedimiento se realiza sin una laparotomía formal

posterior. El drenaje peritoneal ciertamente proporciona un medio para descomprimir rápidamente el abdomen, pero también se cree que la eliminación de contaminantes tóxicos puede promover la curación. Por el contrario, elegir no extirpar el intestino necrótico es considerado perjudicial debido a que persiste la liberación de citocinas y que la respuesta inflamatoria puede generar. (24)

Resección intestinal y enterostomía versus anastomosis primaria.

Una vez que se ha tomado la decisión de realizar una laparotomía, la línea de tratamiento tradicional es resecar el intestino necrótico y posteriormente disfuncionar el intestino al formar un estoma (ileostomía y fístula mucosa).

Una respuesta inflamatoria sistémica generalizada y una posible enfermedad microscópica puede impedir que los cirujanos consideren inicialmente una anastomosis que posteriormente puede tener fugas o estenosis. Sin embargo, las complicaciones de estoma incluyen desequilibrios de líquidos y electrolitos, prolapso, retracción, excoriación de la piel, ruptura de la herida y la necesidad de una cirugía de reversión futura son argumentos sólidos para considerar la anastomosis primaria. (25)

Yeyunostomía de derivación proximal para la enterocolitis necrotizante grave.

En el tratamiento de la ECN multifocal grave, la resección intestinal con o sin anastomosis puede predisponer al bebé al síndrome del intestino corto. Además, el bebé puede estar demasiado inestable para someterse a una resección o tiene un riesgo significativo de hemorragia grave. En tales casos, se puede diseñar una yeyunostomía de derivación proximal como un procedimiento de rescate para estabilizar el neonato.

## **2.8 Complicaciones**

Morbilidad relacionada con el estoma

Las complicaciones más comunes de una enterostomía incluyen líquido y pérdidas de electrolitos, excoriación cutánea localizada y estenosis del estoma, prolapso, recaída. Las pérdidas de fluido pueden ser particularmente problemáticas y tienen un impacto significativo en el crecimiento del bebé. Por lo tanto, se recomienda la medición de sodio en orina dos veces

por semana y la suplementación posterior. En algunos casos, la restauración temprana de la continuidad intestinal es la única opción para contrarrestar las pérdidas. (25)

#### Complicaciones anastomóticas

Las dos complicaciones más comúnmente reconocidas son fuga y estenosis anastomótica. Como ya se ha comentado, existe una recomendación de diferimiento de la reanastomosis primaria en casos de ECN complicada lo que afecta el estado nutricional del desarrollo psicomotor de los RN afectados (24)

Otras complicaciones semitemperanas reportadas son la colestasis y falla hepática por empleo de NPT prolongada.

### **2.9 Pronóstico**

En neonatos con ECN se reporta una mortalidad elevada. La mortalidad varía de 20 a 50% dependiendo de la edad gestacional del neonato, la severidad de la enfermedad y la necesidad de cirugía. El riesgo de muerte aumenta a menor peso y edad gestacional al nacer. Como datos clínicos de mal pronóstico se reportan la hipotensión con necesidad de empleo de aminos y el uso de ventilación mecánica.

En estudios de neuroimagen realizados en prematuros con ECN, podemos observar alteraciones en la sustancia blanca del cerebro. Recientemente, se afirma que la ECN afecta la mielinización de la región más rostral y central del cerebro inmaduro, lo que resulta en retraso de la conducción neural.

Las secuelas neurológicas se observan con mayor frecuencia en neonatos con ECN que requieren cirugía. A los que se les efectuó laparotomía tuvieron un mejor neurodesarrollo a los 18 meses de edad que a los que se les realizó drenaje peritoneal. Los recién nacidos con ECN presentan parálisis cerebral en un 20%, trastornos cognoscitivos en el 36% y trastornos del neurodesarrollo en el 35%. (9)

## **2.10 Prevención**

Leche materna.

La leche materna contiene agentes protectores como IgA, factor de crecimiento epidérmico, PAF acetilhidrolasa (enzima que inactiva el PAF, mediador importante en la cascada de la enfermedad), elementos prebióticos y citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) 10, que se combinan para proteger la mucosa gastrointestinal. Está ampliamente demostrado que los RN alimentados con leche materna exclusiva tienen 6 a 10 veces menos riesgo de EC que los alimentados con leche de fórmula y si la dieta es mixta, 3,5 veces menos. La incidencia de ECN es también menor en RN alimentados con leche de madre donadora. Dado que los RNP que desarrollan ECN han recibido alguna toma enteral, se postula que la diferencia en la incidencia de ECN, interunidades pudiera ser explicada por las distintas pautas de alimentación seguidas en cada una de ellas. (26)

Alimentación trófica

Definida como la administración de pequeños volúmenes de leche, de hasta 24 ml/kg/día iniciados precozmente tras el nacimiento (< 96 h de edad posnatal) y continuando hasta la primera semana de vida sin incrementos sucesivos de volumen, podría promover la maduración intestinal, mejorar la tolerancia y disminuir el tiempo para lograr la alimentación enteral completa.

Lactoferrina

Es una glucoproteína presente en la leche materna, fundamentalmente en el calostro, con un amplio espectro de actividad antimicrobiana frente a gérmenes gram positivos, gram negativos y hongos, así como con propiedades probióticas. Los RNP de peso muy bajo peso tienen niveles bajos de lactoferrina y esta deficiencia se exagera con el retraso de la alimentación enteral.

Probióticos

Son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren efectos beneficiosos para la salud del huésped. Esto podría deberse a su acción sobre el epitelio, aumentando la secreción IgA y mejorando la protección de la mucosa intestinal, incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias, disminuyendo la permeabilidad de

la pared intestinal y excluyendo de forma competitiva a los agentes patógenos del tracto gastrointestinal. Algunos probióticos producen ácido láctico, que inhibe la proliferación de especies bacterianas patógenas y favorece el desarrollo de las especies comensales.

#### Prebióticos.

Sustancias presentes de forma natural en la leche materna, resistentes a la digestión ácida gástrica, que soportan el crecimiento de probióticos (Lactobacilli y bifidobacterias) en el intestino. Los oligosacáridos se consideran el prototipo de los prebióticos. La alimentación de los recién nacidos con muy bajo peso con leche de fórmula suplementada con prebióticos estimula el crecimiento de una microflora intestinal similar a la encontrada en los alimentados con leche materna, por lo tanto, podrían ser una estrategia adecuada de prevención de la ECN, pero hasta la fecha no se han llevado a cabo grandes estudios controlados y aleatorizados que valoren su efecto en la incidencia ECN. (27) (28)

#### Aminoácidos

Glutamina: Aminoácido condicionalmente esencial, muy abundante en la leche materna, en menor proporción en la leche artificial y ausente en las soluciones nutricionales parenterales estándar.

Arginina: Aminoácido precursor de proteínas y de óxido nítrico sintetasa. Su disponibilidad es importante para la formación de óxido nítrico, cuya reducción se propone como uno de los posibles mecanismos celulares para la ECN. La arginina actuaría como sustrato para producir óxido nítrico en los tejidos y podría prevenir la ECN. Las concentraciones de arginina plasmática son mayores en los recién nacidos de bajo peso alimentados con leche materna. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos de arginina son menores en los RNMBP con ECN.

#### Corticoides prenatales

La administración exógena de esteroides antenatales para prevenir el desarrollo de síndrome de membrana hialina en RNMBP, también muestra efectos sobre la maduración enzimática y las microvellosidades intestinales, sugiriendo un factor protector frente a ECN. (26)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General.**

Conocer las características epidemiológicas de los RN con diagnóstico de Enterocolitis Necrosante atendidos en el Centro Nacional 20 de Noviembre.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

1. Reportar la prevalencia de enterocolitis necrosante en prematuros con  $\leq 32$  SDG y con peso  $\leq$  de 1500 g, en pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.
2. Identificar los factores relacionados con el desarrollo de enterocolitis necrosante de los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.
3. Establecer y reportar la severidad de enterocolitis necrosante de acuerdo a la Escala de Bell de los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.
4. Determinar la correlación entre el inicio de la alimentación temprana con el desarrollo de enterocolitis necrosante en el centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Retrospectivo, transversal, descriptivo.

Población de estudio: Todos los expedientes médicos de pacientes neonatales, que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y desarrollaron enterocolitis necrosante en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.

Universo de trabajo: Todos los expedientes clínicos de los neonatos prematuros ingresados a la UCIN del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020.

### **4.1 Criterios de Inclusión:**

Todos los expediente clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

1. Diagnóstico de prematurez: edad gestacional  $\leq 32$  SDG
2. Sexo indistinto
3. Restricción en el crecimiento intrauterino.
4. Peso  $\leq 1500$  g
5. Con diagnóstico de enterocolitis necrosante
6. Atención completa en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre

#### **4.2 Criterios de exclusión.**

Todos los expediente clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

1. Todos los expediente clínicos de los RN prematuros  $\leq$  a 32 SGD, con peso  $\leq$  1500 g, y diagnóstico de enterocolitis necrosante, que hayan sido trasladados de otra unidad.
2. Presencia de otras patologías congénitas del tubo digestivo.

#### **4.3 Criterios de eliminación.**

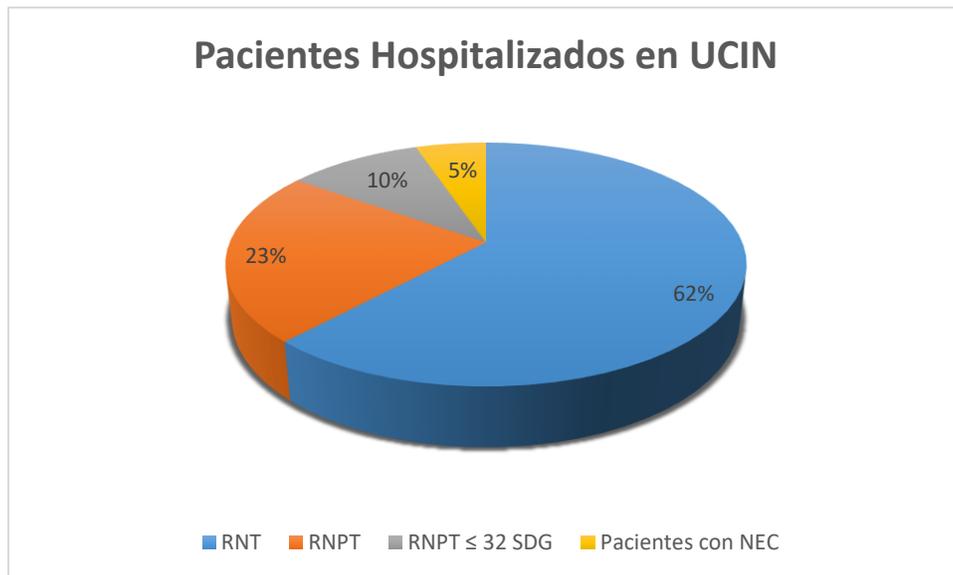
Todos los expediente clínicos de pacientes RN con las siguientes características:

1. Prematuros con  $\leq$  a 32 SDG, con peso bajo para la edad gestacional:  $\leq$  1500 g, con diagnóstico de ENC pero con expedientes incompletos.

#### **4.4 Tipo de muestreo**

Este protocolo de estudio empleara un muestreo no probabilístico en donde se analizaran todos los expediente médicos de pacientes neonatales, que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y desarrollaron enterocolitis necrosante y que cuenten con los criterios señalados.

## 5. RESULTADOS



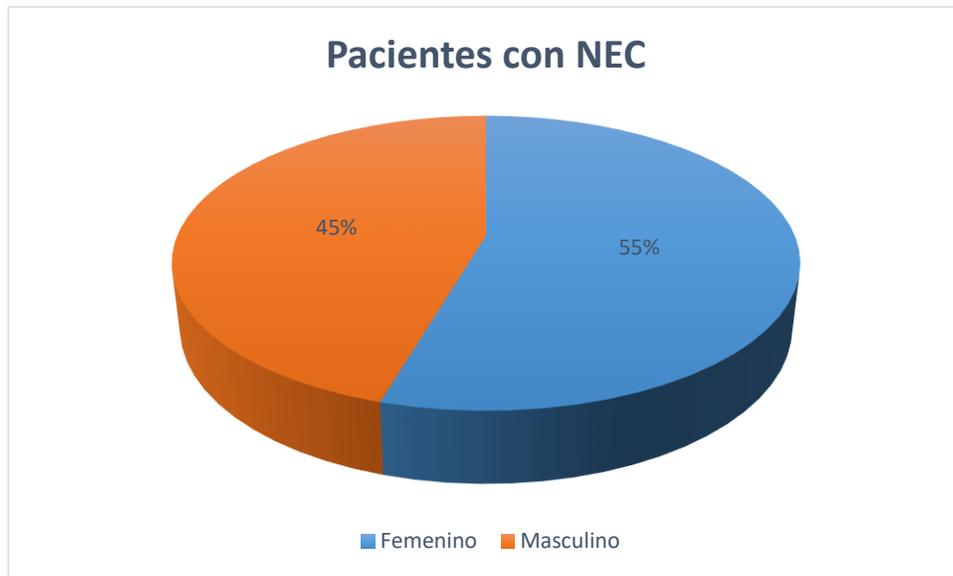
**Grafica 1.** Distribución de los pacientes hospitalizados en la UCIN del periodo del 1° de enero del 2015 al 1° de enero del 2020. N= 426 pacientes.

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.

**Tabla 1.** Características clínicas de los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión.

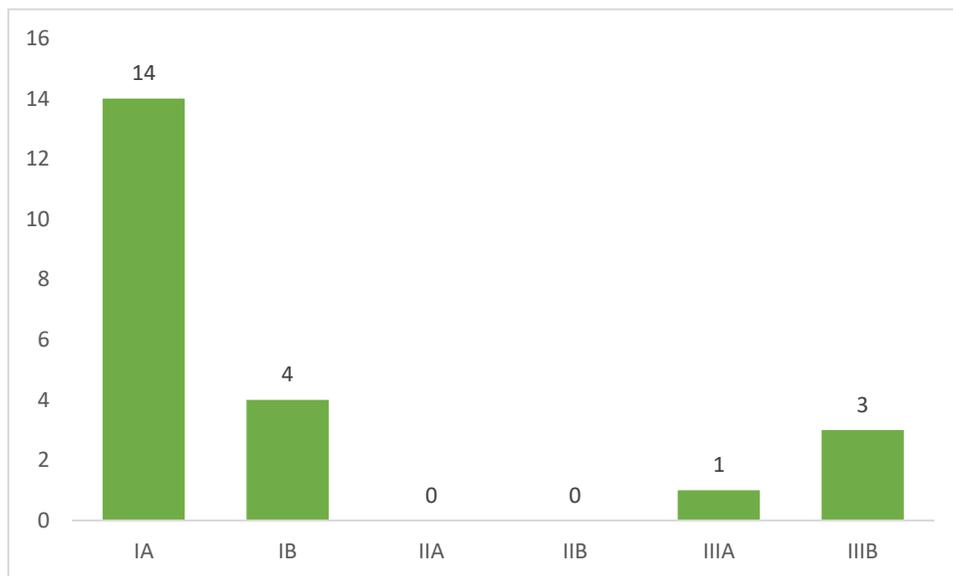
Características	NEC	R	DS ±	Control (sin NEC)	R	DS ±	P
<b>Pacientes</b>	N= 22			N= 42			
<b>Sexo</b>							
• Masculino	10			14			
• Femenino	12			28			
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	29	26-32	2	30	26-32	2	
<b>Peso (gramos)</b>	1,071	570-1500	350	1,186 ±	756-1500	232	
<b>Alimentación enteral</b>							
• Día de inicio	11	1-31	8	7	1-24	5	0.18
• Cantidad	12	9-25	1.5	12	10-25	1.5	
<b>Características</b>	NEC			Control No NEC		OR	P
	N			N			
<b>Comorbilidades</b>							
Cardiopatía Congénita	14			22		1.59	0.43
Sepsis Neonatal	22			35		9.5	0.08
Patología Respiratoria	22			39		3.9	0.54
RCUI	11			19		1.2	0.79
<b>Tipo de alimentación enteral empleada</b>							
• Leche humana	2			11		0.28	0.18
<b>Esteroides maternos</b>	18			39		0.34	0.22
<b>Uso de inhibidor de la bomba de protones</b>	20			37		1.35	> 0.99
<b>Empleo de tratamiento antibiótico</b>	22			33		12.76	0.022
<b>Uso de catéter umbilicales</b>	22			38		5.2	0.28

**Fuente:** Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.



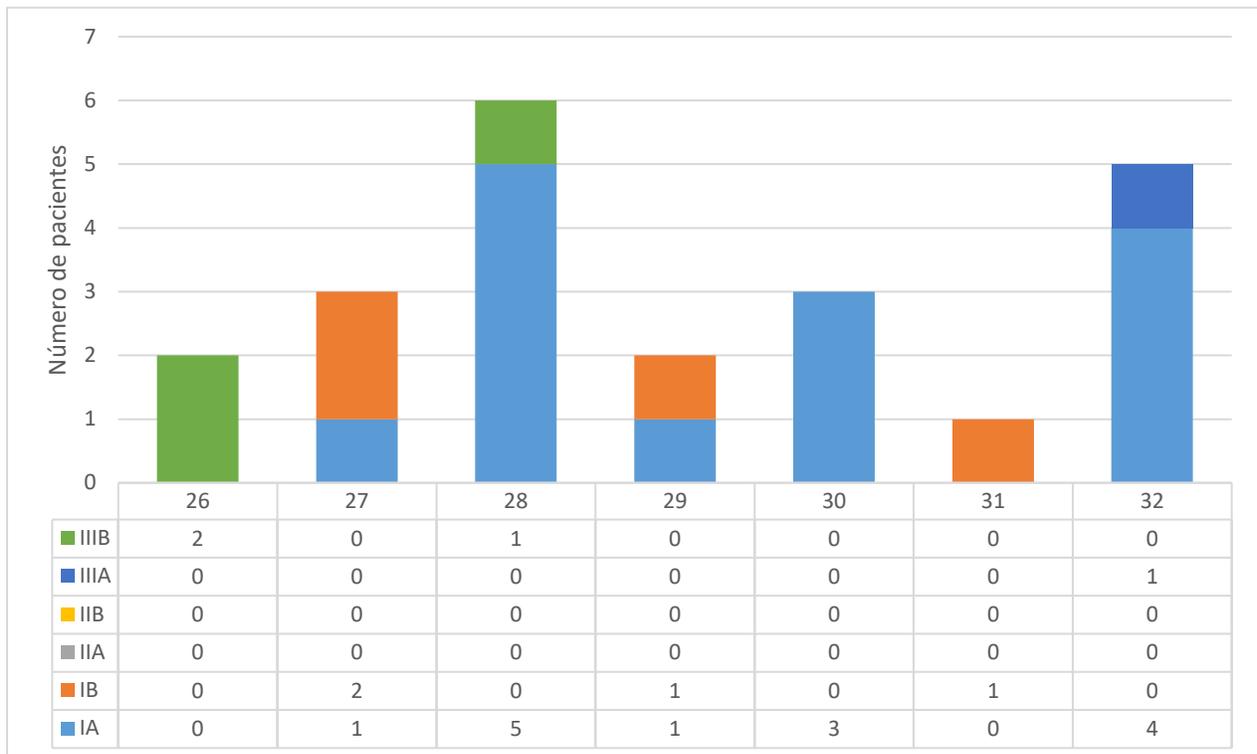
**Grafica 2.** Distribución de los pacientes de acuerdo al sexo. N= 22

**Fuente:** Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre



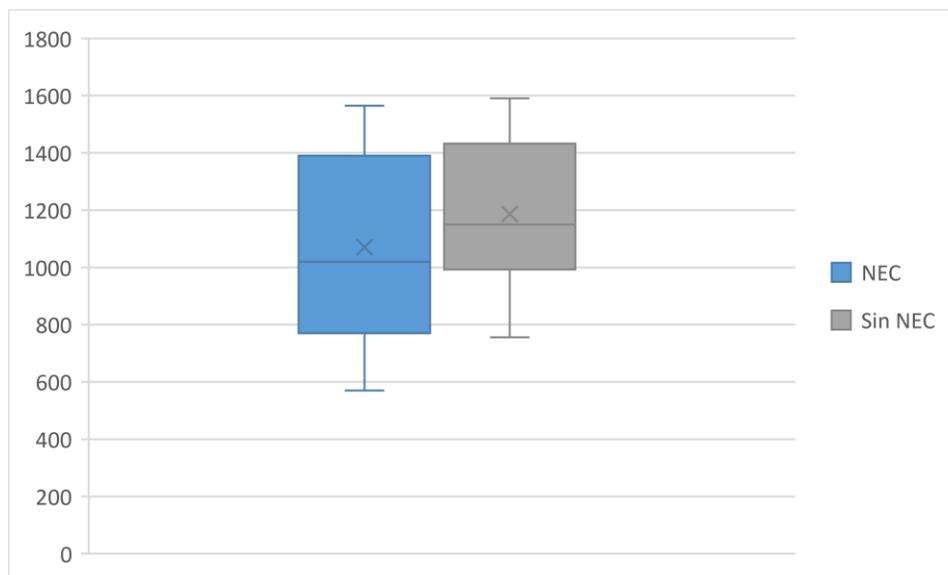
**Grafica 3.** Estadificación de los pacientes con Enterocolitis Necrosante de acuerdo a la Clasificación de Bell. N=22

**Fuente:** Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre



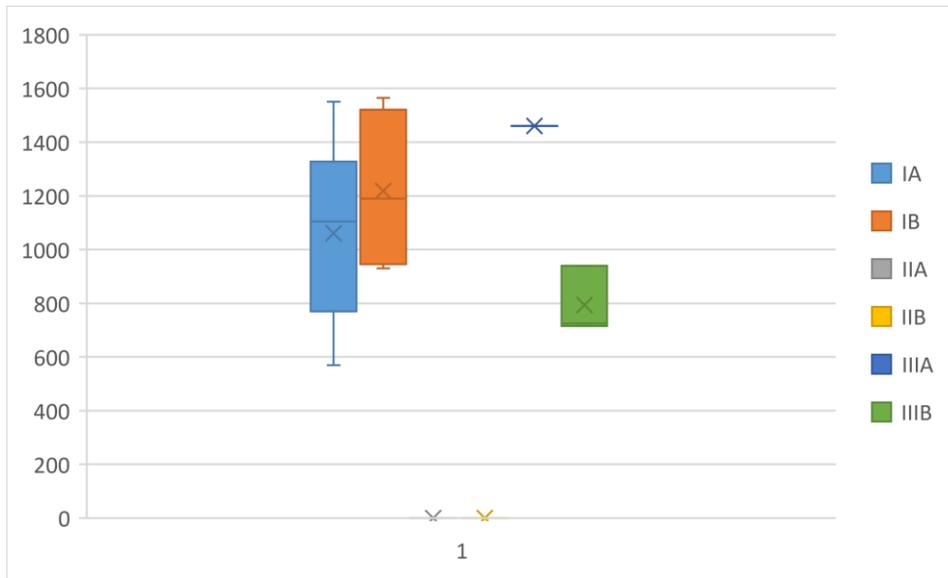
**Grafica 4.** Pacientes con NEC en relación con la edad gestacional. N= 22

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.



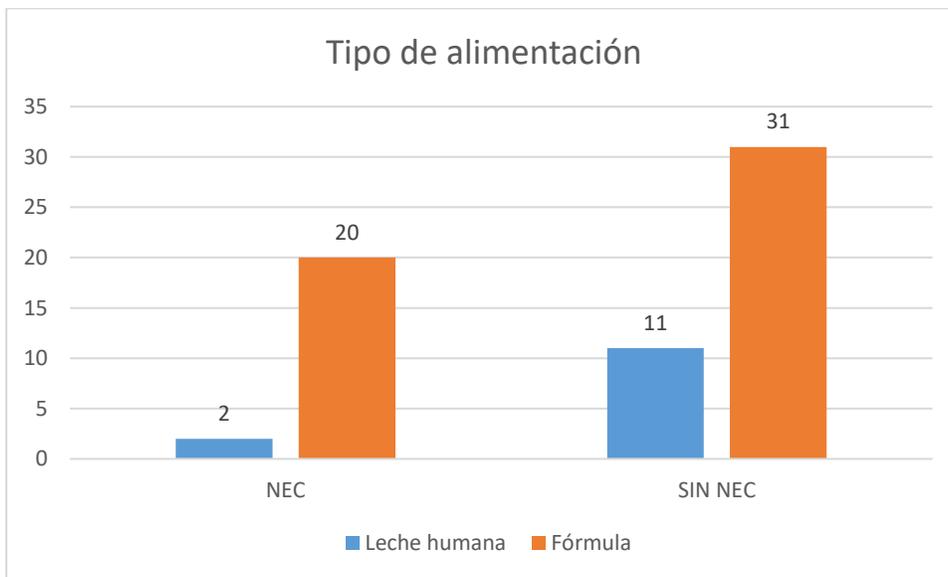
**Grafica 5.** Distribución de los pacientes de acuerdo al peso. N= 64

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.



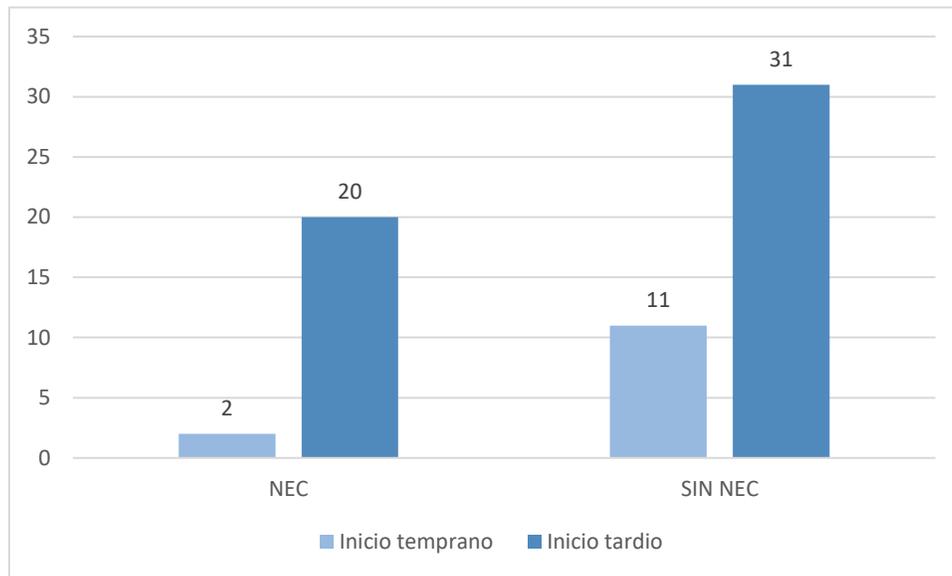
**Grafica 6.** Estadificación de los pacientes con Enterocolitis Necrosante en relación al peso. N= 22

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.



**Grafica 7.** Tipo de alimentación empleada en los recién nacidos estudiados. N=64

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.



**Grafica 8.** Comparación del inicio de la vía enteral en los pacientes estudiados. N= 64

Fuente: Archivo clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre.

## 6. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, en búsqueda de las características epidemiológicas de los pacientes con Enterocolitis Necrosante. Se recolectaron los datos de los recién nacidos prematuros que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se consultó la base de datos del archivo clínico y electrónico en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2015 al 1° de Enero del 2020. Cuantificamos un total de 426 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. Se obtuvo un total de 164 prematuros, 64 de ellos con un peso al nacimiento  $\leq$  a 1500 gramos y una edad gestacional  $\leq$  a 32 semanas de gestación, cumpliendo con los criterios de inclusión. En este último grupo se identificaron 22 casos de Enterocolitis Necrosante. Esta casuística se traduce en una prevalencia para Enterocolitis Necrosante en nuestra unidad de 5.1 % (Grafica 1). No se evidenció predominio de sexo, en nuestro estudio (Grafica 2).

De acuerdo a los criterios de Bell, la mayoría de los pacientes cursaron con enterocolitis IA. (Grafica 3). Siendo los pacientes con estadios más avanzados aquellos con menor edad gestacional (Grafica 4). La distribución de peso fue menor en los pacientes que cursaron con Enterocolitis Necrosante, en comparación con los pacientes que no cursaron con la entidad. Aquellos pacientes con peso  $<$  a 1000 gramos cursaron enterocolitis Necrosante en estadio más severo, llegando a la perforación intestinal. (Grafica 5 y 6). La edad posnatal del diagnóstico de la enfermedad fue a los 13 días de vida, con una SD de  $\pm$  5 días. Tres de los pacientes con perforación intestinal requirieron tratamiento quirúrgico y un paciente falleció.

Observamos que los pacientes con cardiopatía congénita tienen 1.5 veces mayor probabilidad de cursar con enterocolitis necrosante. Y aquellos pacientes que cursaron con sepsis y patología respiratoria tienen un 9.5 y 3.9 veces mayor posibilidad de cursar con la enfermedad, respectivamente. Por otro lado aquellos pacientes con antecedente de Restricción de Crecimiento Intrauterino tienen 1.2 veces mayor probabilidad de desarrollar Enterocolitis necrosante. Obtuvimos una p no significativa  $>$  a 0.05, probablemente asociado al tamaño de la muestra (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes recibió alimentación con fórmula para prematuro y únicamente 2 pacientes iniciaron la vía enteral con leche humana, siendo el volumen de inicio de 12 ml de

leche / kg / día. (Grafica 7). Se considero el inicio de la alimentación temprana antes de la 72 horas de vida, se demostró que los pacientes que cursaron con Enterocolitis Necrosante, tuvieron un inicio más tardío de la vía enteral (Grafica 8).

El tratamiento empleado en los pacientes estudiados fue similar. La mayoría de los pacientes recibió esteroides maternos prenatales, probablemente asociado que nuestro Centro Médico Nacional, cuenta con un adecuado control prenatal por parte del servicio de Medicina Materno Fetal. La terapéutica empleada en la Unidad de Cuidados intensivos neonatales es similar y casi en su totalidad los pacientes ameritaron el uso de tratamiento antibiótico desde las primeras horas de vida, asociado a sepsis temprana, observamos que estos pacientes tienen 12.7 veces mayor probabilidad de desarrollar Enterocolitis Necrosante, con una p significativa < a 0.05 (Tabla 1)

La instalación de catéteres umbilicales desde el inicio de la vida como vía para la administración de soluciones parenterales y administración de medicamentos es constante en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos y representa 5.2 veces, mayor probabilidad de presentar la enfermedad. El uso de inhibidores de la bomba de protones es rutinario en nuestra Terapia Intensiva Neonatal, presentando 1.3 veces, mayor probabilidad de presentar Enterocolitis Necrosante. No se evidenció significación de estos factores de riesgo, probablemente asociado a la limitación de la muestra y a que la terapéutica empleada es similar en todos los pacientes que ingresan a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos neonatales (Tabla 1).

## **7. DISCUSION.**

La enterocolitis necrosante es la urgencia abdominal más frecuente en el recién nacido prematuro. (9) La importancia de la prematuridad en la etiología de la ECN es bien conocida, pero los restantes factores de riesgo probablemente se modifican con la edad de gestación.

Su presencia constituye un problema de salud pública ya que actualmente en México la sobrevida para los prematuros de menos de 1,500 g es mayor del 70%, su incidencia es variable y está influida por el nivel de cuidado perinatal. (29)

En nuestro estudio incluimos a prematuros con edad gestacional  $\leq 32$  SDG y peso  $\leq 1,500$  g, encontrando una prevalencia de 5.1%, discretamente menor a la reportada en una serie de 105 casos, Bracho et. al, en el 2017 (12) , donde se reportó de 9.2%, en nuestro estudio no se

identificó diferencia entre sexos, aunque en muchas publicaciones se ha reportado que la enterocolitis necrosante es más frecuente en pacientes del género masculino, como ocurre en otras patologías durante el periodo neonatal. (2) Así mismo se encontró que pacientes con un peso menor a 1,000 g, desarrollaron enterocolitis necrosante en un estadio más avanzado, reportando una mortalidad de 4.5 %, similar a la encontrada en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en el 2017, donde estudiaron las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos <1500 gramos, donde reportaron una mortalidad del 4 %, secundaria a Enterocolitis Necrosante (29).

El nacimiento prematuro se asocia con inmadurez a muchos sistemas, por ejemplo, respiratorio, digestivo, oftalmológico y nervioso, que se deben, entre otros, a factores que precipitan el parto prematuro. A pesar de existir una intensa actividad funcional intestinal en la vida intrauterina, con importante deglución de líquido amniótico, no se ha detectado ECN en el feto independientemente del estrés a que esté sometido. En consecuencia, la etiopatogenia de esta enfermedad tiene que estar relacionada con la interacción de factores extrauterinos. (20)

En la literatura internacional existen múltiples publicaciones de casos y controles que intentan identificar los principales factores de riesgo demográficos y/o clínicos que influyen en el desarrollo de ECN. La prematuridad y el bajo peso al nacimiento se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de Enterocolitis Necrosante (12). En países en vías de desarrollo como México y América Latina, se ha reportado una mayor prevalencia en prematuros moderados (entre 32 y 33 semanas), probablemente relacionadas con la mayor sobrevida de los prematuros moderados y tardíos, ya que la sobrevida de prematuros extremos en México aún es considerada como baja y dependiente de la unidad donde se lleve a cabo la investigación (29). En nuestro estudio pudimos observar que los pacientes con menor edad gestacional y menor peso al nacimiento, cursan con estadios más avanzados de Enterocolitis Necrosante, probablemente asociada a la inmadurez generalizada del paciente.

A su vez se han descrito otros factores que están relacionados principalmente con la gravedad del paciente durante su estancia en la UCIN, su comorbilidad y los manejos que reciben en cada unidad hospitalaria, lo que dificulta la comparación de incidencias entre las distintas instituciones y aún más entre los países, principalmente los desarrollados.

Los pacientes ingresados en las UCIN tienen alto riesgo infeccioso y es frecuente que reciban tratamiento antibiótico intravenoso. La antibioterapia intravenosa prolongada favorece el desarrollo de sepsis neonatal tardía, sin embargo, no está demostrado un aumento en la incidencia de NEC o de la mortalidad. (1) En nuestro grupo, el 100 % de los pacientes recibieron antibioterapia, encontrando mayor posibilidad de padecer Enterocolitis Necrosante en comparación con los recién nacidos que no presentaron la enfermedad, sin embargo se reporta una *p*, no estadísticamente significativa, probablemente asociada a las características de la muestra.

Otros factores de riesgo importantes para el desarrollo de Enterocolitis necrosante son los relacionados con la morbilidad neonatal como la enfermedad respiratoria, misma que estuvo presente en todos los pacientes de nuestra población de estudio, que está relacionada principalmente a la prematuridad (1) (9). Algunas otras comorbilidades como cardiopatía congénita o restricción del crecimiento intrauterino también son factores de riesgo que encontramos en la población de estudio, incrementando la probabilidad de padecer la enfermedad.

El tipo, el inicio o velocidad de la alimentación enteral tiene una importancia en la etiopatogenia de ECN, sin que el retraso de la misma sea factor protector ya que produce una atrofia y un aumento de la permeabilidad de la mucosa. Se recomienda la administración de leche materna por su composición: las inmunoglobulinas, eritropoyetina, IL-10, factor de crecimiento epidérmico y factor activador de plaquetas acetilhidroxilasa han demostrado que disminuyen la incidencia de NEC. Pequeñas cantidades de leche materna tienen efecto trófico y estimulan la función del tracto gastrointestinal, sin aumentar el riesgo de NEC. (18)

Algunos autores como Lambert y Maayan-Metzger entre otros, han llegado a concluir que la nutrición con fórmulas artificiales es un factor de riesgo, existen dos hipótesis que pueden explicar dicho evento, 1) la fórmula sea incompletamente digerida, lo que favorecería proliferación bacteriana; 2) la exposición a los nutrientes aumenta la demanda de oxígeno durante la absorción de los mismos, aumentando el riesgo de isquemia del tejido intestinal.

En nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes estudiados recibieron inicialmente fórmula láctea, por lo que no es posible discernir si el desarrollo de la enterocolitis se asocia o no con el uso de la misma, por lo que es prioritario que en futuras investigaciones se considere como

variable y se busque intencionadamente su asociación mediante un estudio prospectivo, sin embargo observamos que los pacientes con enterocolitis necrosante iniciaron de manera tardía la vía enteral, aumentando la probabilidad de desarrollar enterocolitis necrosante.

Se requiere un mayor tamaño de muestra para confirmar algunas asociaciones que no obtuvieron significancia estadística; sin embargo, nuestros resultados son útiles en cuanto que llaman la atención sobre los factores de riesgo que fueron identificados, muchos de los cuales pueden ser corregidos o compensados oportunamente para evitar una mayor gravedad del proceso y así incidir en su mortalidad.

## **8. CONCLUSIONES:**

1. La prevalencia de Enterocolitis Necrosante en prematuros con  $\leq 32$  SDG y con peso  $\leq$  de 1500 g, en un periodo de 5 años, es de 5.1 %.
2. Los pacientes con menor edad gestacional y menor peso al nacimiento, cursan con estadios más avanzados de Enterocolitis Necrosante.
3. La patología respiratoria, enfermedades cardíacas y la restricción del crecimiento intrauterino incrementan la posibilidad de padecer Enterocolitis Necrosante.
4. De acuerdo a los criterios de Bell la mayoría de los pacientes cursó, con estadio IA, siendo los pacientes con peso  $<$  a 1000 gramos, aquellos que cursaron con estadios más avanzados.
5. El empleo de antibióticos incrementa la posibilidad de desarrollar Enterocolitis Necrosante.
6. Los pacientes que cursaron con Enterocolitis Necrosante, tuvieron un inicio más tardío de la vía enteral.

Por lo anterior y considerando los resultados obtenidos en este trabajo, se emiten las siguientes sugerencias a realizar para la mejora de estrategias diagnósticas y de tratamiento en la UCIN de nuestra unidad, esperando repercusión directa en los índices de morbilidad y recursos empleados en cada paciente.

## **9. SUGERENCIAS:**

1. Informar al personal encargado en UCIN acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de Enterocolitis necrosante y disminuir los mismo en nuestra población.
2. Promover y realizar las gestiones necesarias para favorecer el inicio temprano de la lactancia materna exclusiva en la unidad en los diferentes turnos.
3. Desarrollar un trabajo de investigación prospectivo en el que se compare el uso de probióticos como factor protector para la presencia de enterocolitis.

## 10. ANEXOS

## Anexo 1.

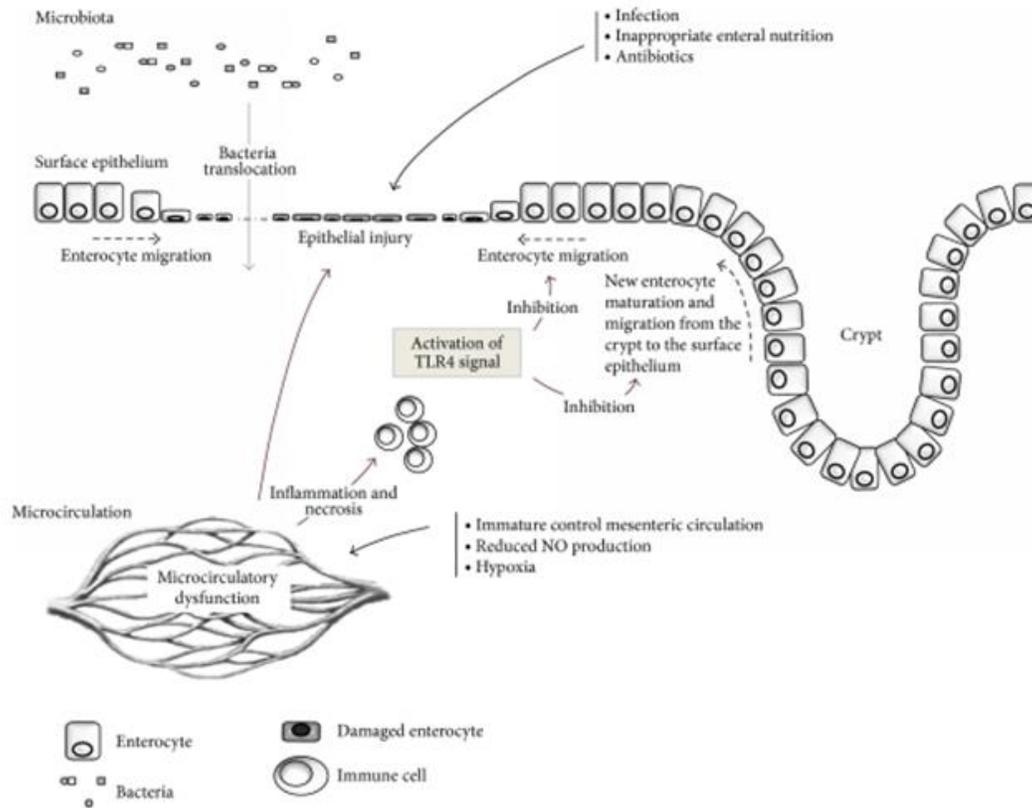


Figura 4. Patogenia de la Enterocolitis necrotizante. (17)

## Anexo 2

Criterios de estadificación para Enterocolitis Necrosante modificados de Bell. (19)

Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
<b>IA Sospecha de enterocolitis</b>	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	Volumen residual gástrico elevado, moderada distensión abdominal	Normal o dilatación intestinal, íleo moderado
<b>IB Sospecha de enterocolitis</b>	Los mismos signos al estadio previo	Hematoquecia	Los mismos signos al estadio previo
<b>IIA Enterocolitis (leve)</b>	Los mismos signos al estadio previo	Los mismos signos al estadio previo + disminución de los ruidos intestinales	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal
<b>IIB Enterocolitis (moderada)</b>	Los mismos signos al estadio previo + disminución de plaquetas + acidosis metabólica	Sensibilidad localizada + edema de pared abdominal + masa abdominal fija en el abdomen	Los mismos signos al estadio previo + ascitis + gas en la vena porta
<b>IIIA Enterocolitis avanzada (paciente severamente enfermo, intestino intacto)</b>	Los mismos signos al estadio previo + inestabilidad sistémica (apnea, choque, coagulación intravascular diseminada)	Los mismos signos al estadio previo + datos de peritonitis	Los mismos signos al estadio previo + aumento de ascitis
<b>IIIB Enterocolitis avanzada (paciente severamente enfermo, con intestino perforado)</b>	Los mismos signos al estadio previo	Los mismos signos al estadio IIIA	Neumoperitoneo

## 11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nuñez C., Romo M., Encinas J., Dore R., Triana J., y et. al.; “Factores perinatales en el desarrollo de Enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles” Hospital Universitario de la Paz, Cirugía Pediátrica, España, 2018. Vol. 31 (2): 90 – 93.
- 2.- García G., Pita F., Caraméz B., “Análisis de las características poblacionales de neonatos afectos de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años”, Academia mexicana de cirugía, México, México. 2017. Vol. 85 (5): 411 – 418.
- 3.- Hushei W., Caplan M., Qu X., Tan X., De Plane I. y et. al., “Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations and Pathogenetic Concepts”, Society for Pediatric Pathology, Pediatric and Developmental Pathology. USA 2002. Vol 6 –23: 6 – 23.
- 4.- Obladen M., “Necrotizing Enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause”, Sources of neonatal Medicine, Germany, 2009. Vol. 96 (4): 131- 139.
- 5.- Quaiser K., “Therapy of enterocolitis ulcerosa necroticans” Osterr Z Kinderheilkd Kinderfuersorge. 1953. Vol 8(3): 267-274.
- 6.- Mizrahi A., Barlow O., Berdon W., Blanc W., Silverman W., “Necrotizing Enterocolitis in premature infants” J. Pediatric, USA. 1965. Vol. 82 (5): 879-887.
- 7.- Hackam D., Caplan M., “Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context”, Semin Pediatr Surg, USA., 2018. Vol. 27 (1): 11 -18.
- 8.- Baranowski J., Claud E., “ Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome” Adv Exp Med Biol. 2019; Vol. 1125: 25-36.
- 9.- Gasqué J., “Revisión y actualización de enterocolitis necrosante”, Revista Mexicana de Pediatría, México. 2015; Vol. 82 (5): 175-185.
- 10.- Zimmerman K., Benjamin D., “Infant and early childhood development”, 3ª edición, Academi Press, Capitulo 12, USA. 2008: 182-191.
- 11.- Mancilla R., Vera C., “Frecuencia de enterocolitis necrosante Neonatal en un hospital pediátrico”. Boletín Médico del Hospital Infantil de México., México. 1989. Vol. 46: 485 -93.

- 12.- Bracho B., Torrecilla N., Zalles V., Ibarra R., Fernández P., y et. al. "Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante", Academia Mexicana de Cirugía, México. 2015. Vol. 83 (4): 286-291.
- 13.- Tamayo P., Arango R., Tamayo M., "Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g", lateria. Colombia. 2006. Vol. 19 (4): 356-367.
14. Precioso A., Proenca R., "Necrotizing enterocolitis, pathogenesis and the protector efecto of prenatal corticosteroids", Revista del Hospital Clínico de la Facultad de Medicina S. Paulo. 2002. Vol. 57(5): 243-248.
15. Neu J., Walker A., "Necrotizing Enterocolitis", New England Journal Medical. 2011. Vol. 364 (3): 255-264.
16. Berman L., Moss R., "Necrotizing enterocolitis: an pupdate". Semin Fetal Neonatal Med. 2011. 16 (3): 145- 150.
17. Terrin G., Scipione A., De Curtis M., "Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis", BioMed Research International. 2014. Vol. 2014 (ID 543765): 1 – 9.
- 18.- Patel A., Kim J., "Human milk and necrotizing enterocolitis". Semin Pediatric Surgery. 2018. Vol 27 (1): 34-8.
- 19.- Gupta A.. Paria A., "Etiology and medical management of NEC". Early Hum Dev. 2016. Vol. 97: 17-23.
20. García M., Ortigoza C., "Enterocolitis Necrotizante: actualización 2020", Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología. 2020. Vol. 1 (2).
- 21.- Jayakumar S., Patwardhan N., "Characteristic Radiological findings in Preterm Infants with Missed Intestinal Perforation". J Neonatal Surg. 2014. Vol 3 (3): 27.
- 22.- Kamali K., Hosseini S., Ardakani S., Farnoodi M., "Complementary Value of Sonography in Early Evaluation of Necrotizing Enterocolitis". Pol J Radiol. 2015. Vol. 80: 317-23.

- 23.- Heird W., Gomez MR., "Total parenteral nutrition in necrotizing enterocolitis". *Clin Perinatol.* 1994. Vol. 21(2):389-409.
- 24.- Thakkar H., Lakhoo K., "The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC)". *Early Human Development.* 2016. Vol. 97: 25–28
- 25.- Munaco A., Veenstra M., Brownie E., Danielson L., Nagappala K., "Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis", *Am Surg.* 2015. Vol. 81 (5): 438–443.
- 26.- Guzmán J., Ruiz M., "Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido". *Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.* 2012. Vol. 10 (5): 295 – 297.
- 27.- Lucas A., Cole T., "Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis". *Lancet.* 1990. Vol. 336 (8730): 1519-1523.
- 28.- Sullivan S., Schanler R., Kim J., Patel A., Trawöger R., "An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovin milk-based products". *J Pediatr.*
- 29.- Rivera Rueda., Fernández Carrocera., y et. al. "Morbilidad y mortalidad de neonatos <1,500 g ingresados a la UCIN de un hospital de tercer nivel de atención", *Patología y reproducción humana, México.* 2017. Volumen 31(4) :163-169.