



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**FLUJO DE LA ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR POR
ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER EN RECIÉN NACIDOS CON ENTEROCOLITIS
NECROSANTE**

**TESIS PARA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. AARÓN JONATHAN VILLASEÑOR GRANADOS

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. GABRIELA AMBRIZ GONZÁLEZ
CIRUJANO PEDIATRA
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

**GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO.
MARZO 2023**



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.



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2017-1302-97

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

CIRUGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

DR. AARÓN JONATHAN VILLASEÑOR GRANADOS

“FLUJO DE LA ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR POR ULTRASONOGRAFIA DOPPLER EN RECIEN NACIDOS CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE.”

DIRECTOR DE TESIS

DR. GABRIELA AMBRIZ GONZÁLEZ

JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

“Tú tienes el control sobre tu espíritu, pero no sobre los eventos externos. Cuando tomes consciencia de ello, encontrarás tu propia fuerza”

Marco Aurelio.

Agradecimientos:

Se dice que estamos parados encima de gigantes, de cuya estatura y fortaleza se desprende la oportunidad propia de llegar alto. Si en mi vida he tenido y sigo teniendo la oportunidad de llegar lejos, es gracias a ese inmenso gigante sobre el que estoy parado y que representa la primera persona a la que agradezco absolutamente todo, comenzando por la vida misma, mi madre, Ma. Eugenia Granados Murillo. De tu fuerza he hecho yo mi fuerza.

Se dice así mismo, que madres del corazón no solo hay una, y yo he tenido la enorme dicha de contar con una segunda madre; mi refugio, mi escudo y mi ciudadela en los tiempos más oscuros de mi vida, a mi tía Leticia Granados Murillo. Sin tu cobijo y amor incondicional, dudo mucho que aún siguiéramos en este mundo mis hermanos y yo.

Se dice también que en la misma medida que quien da la vida, son padres aquellos que enseñan a vivirla. Mi corazón y mi mente estarán siempre en mi casa, en mi escuela, el Hospital de Pediatría del CMNO y con todos mis maestros, que, además de conocimientos invaluable, me transmitieron una sabiduría inconmensurable a la hora de enfrentar la vida con dignidad. Especial mención a mi directora de tesis, la Dra. Gabriela Ambriz por confiar en mí, después de que yo mismo dudé tanto tiempo de mi propia persona.

Se dice por último, que la persona más importante en tu vida eres tú mismo y que los compromisos más trascendentales son aquellos que se hacen con uno mismo. Atesorar y dignificar las virtudes y debilidades propias es parte fundamental del crecimiento personal. Gracias Aarón, por haber comprendido que la decisión siempre fue tuya y por haber encontrado finalmente con ello, tu propia fuerza.

AUTOR:

Dr. Aarón Jonathan Villaseñor Granados.
Médico Especialista de Cirugía Pediátrica
del Hospital de Pediatría UMAE CMNO IMSS.
Para obtener el grado de Cirujano Pediatra.

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Gabriela Ambriz González.
Cirujano Pediatra. Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica Hospital de
Pediatría UMAE del CMNO del IMSS.

ASESOR CLINICO:

Dra. Karla R. Cano Magaña.
Médico Radiólogo Pediatra adscrito al servicio de Radiología del
Hospital de Pediatría UMAE del CMNO del IMSS.

Dra. Olivia Blancas Jacobo.
Médico Neonatólogo Adscrito al servicio de Neonatología del Hospital de
Ginecología y Obstetricia UMAE del CMNO del IMSS.

ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Néstor Martínez Hernández Magro
Médico Cirujano Pediatra. Maestro en ciencias médicas.
Profesor adjunto de la especialidad de Cirugía Pediátrica en el Hospital
de Pediatría UMAE CMNO del IMSS.

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	7
I. MARCO TEORICO	
I.1 HISTORIA.....	8
I.2 DEFINICION.....	8
I.3 INCIDENCIA.....	8
I.4 EPIDEMIOLOGIA.....	9
I.5 PATOGENESIS.....	13
I.6 CUADRO CLINICO.....	15
I.7 ESTUDIOS DE GABINETE.....	17
I.8 CLASIFICACION DE BELL MODIFICADA.....	19
I.9 HALLAZGOS PATOLOGICOS.....	20
I.10 MICROBIOLOGIA.....	21
I.11 MANEJO MEDICO Y QUIRURGICO.....	21
I.12 MANEJO QUIRURGICO.....	24
I.13 SUPERVIVENCIA.....	27
I.14 COMPLICACIONES.....	28
I.15 PREVENCION.....	29
I.16 ECOGRAFIA DOPPLER.....	30
I.17 VALORACION ULTRASONOGRAFICA DE LA ARTERIA MESENERICA SUPERIOR.....	33
I.18 APLICACIÓN CLINICA DE LA ECOGRAFIA DOPPLER.....	33
I.19 ANATOMIA Y FISILOGIA DEL FLUJO SANGUINEO ABDOMINAL..	39
II. MATERIAL Y METODOS	
II.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	41
II.2 JUSTIFICACIÓN.....	41
II.3 MAGNITUD.....	42
II.4 TRASCENDENCIA, FACTIBILIDAD Y VULNERABILIDAD.....	42
II.5 PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	42
II.6 OBJETIVOS.....	43
II.7 HIPOTESIS NULA Y ALTERNA.....	43

II.8 DISEÑO DEL ESTUDIO: CLASIFICACION, POBLACION, GRUPOS DE ESTUDIO, VARIABLES, CALCULO DE MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSION, CRITERIOS NO INCLUSIÓN, CRITERIOS DE EXCLUSION, MATERIAL Y METODOLOGIA PARA EL REGISTRO ULTRASONOGRAFICO.....	44
II.9 ASPECTOS ETICOS.....	47
II.10 ANALISIS ESTADISTICO.....	48
III. DESARROLLO DEL ESTUDIO	
III.1 RECURSOS MATERIALES.....	49
III.2 RECURSOS HUMANOS.....	49
III.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	49
IV. ANEXOS	
IV.1 ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	50
IV.2 ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	51
IV.3 ANEXO 3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	52
V. RESULTADOS.	
V.1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS. GRUPO EXPERIMENTAL....	53
V.2 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS. GRUPO CONTROL.....	55
V.3. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS. ANALISIS ESTADISTICO...56	
V.4 MEDICIONES ULTRASONOGRAFICAS. GRUPO EXPERIMENTAL...56	
V.5 MEDICIONES ULTRASONOGRAFICAS. GRUPO CONTROL.....	57
V.6 MEDICIONES ULTRASONOGRAFICAS. ANALISIS ESTADISTICO...58	
VI. DISCUSION.....	59
VII. CONCLUSIONES.....	60
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	62

RESUMEN.

Antecedentes y objetivo: La enterocolitis necrosante es una enfermedad intestinal severa particularmente prevalente en el paciente prematuro con muy bajo peso al nacer. Actualmente el diagnóstico y seguimiento de esta patología se basa en parámetros tanto clínicos como paraclínicos no específicos de la enfermedad, lo cual torna especialmente difícil el diagnóstico en aquellos pacientes en estadios iniciales, así como la decisión de intervención quirúrgica en aquellos con la enfermedad ya establecida pero sin datos francos de perforación, situación que en no pocos casos empobrece el pronóstico de los pacientes tanto a corto como a largo plazo. Es por ello que recientemente se ha volcado la atención sobre herramientas diagnósticas tan inocuas como ubicuas, como lo es el US abdominal. Hasta ahora, la principal ventaja que el US ofrecía sobre la placa simple de abdomen era una evaluación morfológica mucho más precisa de las estructuras intraabdominales. Estudios recientes han demostrado no obstante, que el US abdominal en su variedad Doppler puede usarse además, para identificar aquellos pacientes con alto riesgo para experimentar un inicio difícil de la vía oral y con riesgo incrementado de padecer ECN, todo lo anterior al realizar flujometría de la AMS. El objetivo de nuestro estudio es demostrar que dicha técnica puede ser usada asimismo para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad misma.

Material y métodos: Con el objetivo de demostrar que existe una relación directa entre el patrón de flujo de la AMS y la presencia de ECN, se llevaron a cabo mediciones de la velocidad sistólica máxima (S) y velocidad diastólica final (D) tanto de la arteria mesentérica superior (AMS) como del tronco celíaco (TC) en pacientes recién nacidos prematuros con ECN o sospecha de la misma, y se compararon los resultados con mediciones análogas llevadas a cabo en pacientes recién nacidos prematuros de edad gestacional similar pero sin la enfermedad.

Resultados: En el grupo experimental las medias registradas para la AMS fueron de 76.7 cm/seg para S y 15.79 para D. En el TC se obtuvo una media de 82.61 para S y 18.27 para D. En el grupo control por otro lado, para la ASM las medias registradas fueron de 54.19 para S y 10.58 para D. Para el TC las medias obtenidas fueron 43.98 para S y 8.26 para D. Todas las medias registradas en el grupo experimental estuvieron por encima de las obtenidas en el grupo control, con significancia estadística para todos los parámetros excepto para S en la AMS, con una $p < 0.07$. Para el resto de los parámetros se obtuvieron valores de p por debajo de 0.05, establecido como punto de corte para significancia estadística.

Conclusiones: Nuestro estudio evidencia que aquellos pacientes que padecen de ECN en fase clínica presentan un patrón de flujometría en la AMS y TC con resistencia baja y flujo incrementado, en comparación con pacientes de edad gestacional similar pero sin presencia de la enfermedad, demostrando que la flujometría Doppler de la AMS puede usarse como un adyuvante invaluable en el diagnóstico y seguimiento de la ECN. Estudios posteriores con muestras más amplias deberán demostrar si esta herramienta puede además usarse para una estadificación mucho más certera y con ello un manejo quirúrgico más oportuno.

MARCO TEORICO

Historia.

La Enterocolitis Necrosante (ECN) se reporta por primera vez en 1950 en Alemania y los primeros informes en inglés son de la década de los 60s. Bell establece los criterios de estadificación en la década de los 70s, coincidentemente en estos años surge la administración del surfactante, instalación del CPAP así como de la nutrición parenteral siendo cada vez mayor el número de prematuros sobrevivientes con los años. Santulli describe el primer reporte quirúrgico en un paciente con ECN describiendo a un paciente con peso bajo al nacer que presenta una enfermedad con alta mortalidad que requiere de un manejo pronto y agresivo.

1, 2

Definición.

La ECN es un síndrome adquirido de necrosis intestinal aguda cuya etiología se desconoce, siendo su patogenia compleja y multifactorial. Representa una expresión extrema de lesión intestinal grave que sigue a una combinación de lesiones vasculares, mucosas y metabólicas de un intestino relativamente inmaduro. **3, 4**

Incidencia.

La incidencia varía de un centro a otro, y de un año a otro. Se da en proporciones endémicas y epidémicas. Se estima que ocurren 0.3 a 2.4 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, en el 2% a 5% de todos los ingresos a UCIN y en el 5% a 10% de los lactantes de muy bajo peso al nacer. **3**

Con el incremento en la supervivencia de los pacientes prematuros y de peso muy bajo al nacer la incidencia de ECN ha ido en aumento. A pesar del manejo médico y quirúrgico la mortalidad alcanza el 50% en muchas de las unidades. Dado que

las causas y la patogénesis no se han esclarecido, actualmente los esfuerzos se han concentrado en reconocer la enfermedad de forma precoz con el fin de iniciar sin demora el tratamiento, reduciendo la gravedad y complicaciones subsecuentes. **5**

Epidemiología.

La edad y la madurez al nacimiento son preponderantes, la ECN es predominantemente de los recién nacidos prematuros con peso bajo al nacer, con una relación inversa entre el peso del paciente al nacimiento y la incidencia de presentación. Se ha descrito también en recién nacidos de término en un 7 a 13%, en la primera semana de vida, caracterizándose por una presentación más grave. De esta manera se considera que la madurez del tracto gastrointestinal puede jugar un rol importante en el riesgo de ECN. **6**

Aproximadamente el 90% de las ECN se desarrollan posterior al inicio de la alimentación. Distintos estudios han intentado establecer una asociación entre la velocidad, el volumen, o la periodicidad de la misma sin encontrarse diferencias significativas. Sin embargo en los pacientes de muy bajo peso al nacer si hay evidencia de que la estimulación trófica por 7 a 10 días e incrementos moderados subsecuentes disminuyen el riesgo de ECN. **7, 8**

Existen agentes farmacológicos como la indometacina fármaco que mayormente se ha asociado a ECN así como a perforación gastrointestinal espontánea. Tratándose de un bloqueador de las prostaglandinas que ocasiona una vasoconstricción importante, incrementando la resistencia vascular mesentérica y reduciendo el flujo mesentérico en 16 a 20%. Hay estudios que señalan que el uso de indometacina como tocolítico en menores de 30 SDG si incrementa el riesgo de ECN, no así en los mayores de 32 SDG. El ibuprofeno se ha probado tiene menos efectos adversos en infusión que en bolo a nivel cerebral, renal y mesentérico, sin embargo no hay estudios que demuestren el riesgo

específicamente en perforación gastrointestinal espontánea o ECN. En un principio la indometacina puede ser protectora para ECN y perjudicial para perforación, sin embargo la sola presencia de PCA ya predispone al desarrollo de ECN. **6**

Las citoquinas y factores de crecimiento juegan un rol crítico en la mediación e interacción de enterocitos, células endoteliales, fibroblastos y células inflamatorias. Dicha interacción interviene en el inicio y progresión de la ECN. **6**

Factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se conoce por ser un factor trófico importante para el desarrollo del tracto gastrointestinal, demostrándose está presente en la leche materna. Se secreta en el lumen intestinal por la saliva y glándulas de Brunner, uniéndose a la membrana del enterocito, aumentando la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. También tiene efectos significativos sobre la curación de lesiones de la mucosa y adaptación a la lesión o daño. Se ha demostrado que en recién nacidos prematuros los niveles de EGF se encuentran reducidos tanto en saliva como en suero. En estudios experimentales en crías de ratas se ha demostrado que disminuye la proliferación de IL-18 y aumento de la producción de IL-10. Disminuye la apoptosis celular, disminuye la permeabilidad intestinal, incremento en la producción de células caliciformes y mejora la estructura intestinal en general. **9**

Factor de crecimiento epidérmico similar a la heparina (HB-EGF). Se considera un mitógeno para fibroblastos y células musculares lisas, se ha reportado su presencia tanto en líquido amniótico como en leche materna. Incrementa la permeabilidad intestinal. Se ha demostrado protege al intestino contra el daño a la necrosis y al daño por hipoxia, disminuye también el oxígeno reactivo y el nitrógeno. **6**

Se sugiere que la Eritropoyetina (EPO/rEPO) juega un papel trófico en el desarrollo del tracto gastrointestinal incrementando la proliferación celular. En

modelos experimentales la administración de eritropoyetina recombinante disminuye significativamente la inflamación de la mucosa y la necrosis, aparentemente asociado a la disminución en la producción de óxido nítrico. **10**

Las citoquinas son mediadores endógenos de la inflamación cuyo equilibrio depende de la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias regulado por un complejo mecanismo de feedback. **11**

Las citoquinas proinflamatorias más importantes son, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, FNT-a, interferón, factor activador de plaquetas. IL-1B desencadena la activación de macrófagos, neutrófilos, células epiteliales, fibroblastos; tiene que ver con la activación de la IL-6, IL-8 y PGE2. La IL-6 se activa en presencia de microorganismos, FNT, e IL-1B, sus receptores se encuentran en el hepatocito y algunos leucocitos, incrementa la producción de proteínas, células B, células T y factores de crecimiento hematopoyético para granulocitos. IL-8, mediante las quimosinas CXCR1 y CXCR2 atrae a los neutrófilos y basófilos al sitio de la inflamación. IL-2, se encarga de la producción de células T, NK, IFN-gamma, citosinas para linfocitos T, activación de macrófagos y anticuerpos. IL-18, se ha asociado como factor predictivo del desarrollo de ECN. El factor de necrosis tumoral (FNT), es un proinflamatorio muy importante, activa neutrófilos, induce a los leucocitos, promueve la adhesión molecular, produce profunda hipotensión y daño tisular severo; se ha demostrado que la pentoxifilina reduce los niveles de FNT-a, reduciendo la necrosis intestinal. **12**

Las citoquinas antiinflamatorias son IL-4, IL-10, IL-11. IL-4, es tanto proinflamatoria como antiinflamatoria, participa en la regulación de células T y B, así como macrófagos, y en la diferenciación de CD4 T en células Th2, inmunidad humoral y adaptativa. IL-10, es producida por células Th2, monocitos, células B y es un inhibidor de las células proinflamatorias, inhibe algunas funciones de células T, NK, y macrófagos, reduce la producción de metaloproteínas y suprime al óxido nítrico y nitroso; su ausencia se asocia a una sobreexpresión de la respuesta

inflamatoria y por tanto a una mayor susceptibilidad al daño tisular ante la respuesta inflamatoria, por lo que se sugiere es un marcador muy importante de ECN severa. IL-11 o factor inhibidor de la adipogénesis, se ha demostrado que es una citocina que promueve la regeneración epitelial y mejora la adaptación del intestino, lo que sugiere promueve la respuesta de adaptación del intestino para limitar la extensión del daño tisular. **13**

Existen tres isoformas del óxido nítrico (ON), NOS-2, se encuentra en el plexo mientérico, células endoteliales, células epiteliales gástricas y enterocitos. Influye en el mantenimiento de la integridad de la mucosa, regulando su permeabilidad, modulación del transporte de agua y electrolitos, regulación del flujo sanguíneo, regulación de la motilidad e inhibición de la adhesión y activación de leucocitos. Por ello la L-arginina, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina se han asociado a la donación de óxido nítrico y potencialmente protectores de prevención de ECN, aunque no está del todo comprobado. El exceso en la producción de ON induce la lesión celular y la insuficiencia de la mucosa, al producir un producto intermedio el peroxinitrito que ocasiona peroxidación lipídica y daño en el DNA. **14**

Al factor activador de plaquetas (PAF) se le atribuye cierto papel en la fisiopatología de la lesión intestinal, mediante la vasoconstricción del mesenterio, aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal, activación de neutrófilos y plaquetas. Diversos estudios han demostrado que este es uno de los mejores marcadores para ECN con una sensibilidad del 92% y especificidad del 84%. **15**

La participación de la Ciclooxygenasa 2 (COX-2) es en la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, FNT, etc. **16**

LPS es una endotoxina producida por las bacterias y produce una potente respuesta inflamatoria a través de la inducción de FNT, PAF, y además actúa como receptor para activar otras proteínas, asociado a la COX-2, produce hipotensión, shock y necrosis. **6**

Patogénesis.

A pesar de muchos años de extensa investigación e identificación de diferentes factores de riesgo, la patogénesis precisa sigue siendo difícil de alcanzar. La etiología envuelve una combinación multifactorial en la que interviene el daño a la mucosa, la patogenia bacteriana y la alimentación enteral lo que resulta en el daño intestinal y desencadenamiento de una cascada inflamatoria. De los factores de riesgo, la prematurez aunada a la alimentación con fórmula son los más ampliamente asociados al desarrollo de la ECN. **6**

Otros factores que se han relacionado con eventos de ECN son, la hipoxia prenatal, perinatal o posnatal, bajo peso para la edad gestacional, síndrome de dificultad respiratoria, cardiopatías congénitas, exanguino-transfusión, infección bacteriana materna o neonatal, sufrimiento fetal, cateterismo umbilical, colestásis, afección quirúrgica, medicamentos como xantinas, prostaglandinas, indometacina y vitamina E, enfermedades diarreicas agudas, hemoconcentración. **17**

Actualmente se sabe que la fórmula materna contiene hormonas intestinales y factores que inducen la maduración intestinal, mediadores antiinflamatorios, vitaminas, antioxidantes, y componentes que proporcionan inmunidad celular y humoral. **18**

En el paciente prematuro la barrera intestinal puede estar alterada por la inmadurez de la inmunidad celular y humoral, aumento en la permeabilidad, reducción de secreción de ácido gástrico, disminución de la concentración de enzimas proteolíticas, inervación incompleta, disminución en la motilidad e inmadurez del epitelio intestinal y función de barrera de las microvellosidades. Por lo que se considera que el compromiso de la barrera del epitelio intestinal es el primer evento que conduce a la activación de la cascada inflamatoria. **19, 20**

La reducción del flujo sanguíneo a la mucosa conduce a hipoxia celular y daño celular, lo que es uno de los factores etiológicos más frecuentemente citados. Se hace hincapié en las situaciones de estrés que de forma primaria o secundaria causan isquemia en el recién nacido. Algunos de estos factores son periodos de hipoxia, hipotensión, transfusiones venosas, cateterismo umbilical, lesiones cardiovasculares, hiperviscosidad sanguínea. El “reflejo de inmersión”, en el cual se procura la desviación del flujo esplácnico para mantener una adecuada perfusión a corazón y cerebro. Se ha encontrado en estos periodos de baja perfusión una liberación subsecuente de radicales superóxido provocados por la xantina oxidasa, hipoxantina y el oxígeno molecular, causando daño a las membranas celulares y mitocondiales alterando la permeabilidad de la barrera de la mucosa intestinal. Diversos mediadores de la inflamación han sido identificados, PAF, LPS, NO, FNT. El incremento en la permeabilidad de la mucosa lo hace susceptible a la translocación bacteriana así como de sus toxinas con la subsecuente activación de la cascada de la inflamación, estos son los pasos críticos que finalmente llevan al colapso de la integridad del epitelio intestinal, resultando en una apoptosis acelerada ocasionando cambios importantes en la morfología del epitelio intestinal. La sobreproducción de óxido nítrico y subsecuentemente de NOS-2, en respuesta al estímulo inflamatorio induce mayor daño al epitelio intestinal. El peroxinitrito inhibe la proliferación de las células epiteliales y daña la punta de las vellosidades de la barrera de la mucosa donde las bacterias pueden translocar e iniciar la cascada inflamatoria. **21**

El rol de los agentes infecciosos, el tipo de alimentación y el patrón de colonización intestinal pueden determinar el riesgo de desarrollo de la ECN. Los recién nacidos alimentados al seno materno son colonizados predominantemente por bifidobacterias (gram positivos), que ayudan a controlar el crecimiento de bacterias gram-negativas. En contraste los niños alimentados con fórmulas son colonizados predominantemente por coliformes, enterococos y especies de bacteroides. La mucosa intestinal sirve como una barrera para los diversos cambios microbianos en el cuerpo humano. Más allá de una simple barrera, la

interacción dinámica entre la mucosa y la colonización microbiana es una parte integral en el desarrollo del sistema inmune innato y es regulado por un patrón de receptores de reconocimiento. Dicha regulación permite una tolerancia e interacción de la mucosa intestinal con los microbios para establecer una relación simbiótica, esta relación está determinada por distintos receptores (TLRs) que también intervienen en la reparación de la mucosa. **22, 23**

Finalmente la hipótesis unificada sugiere que la prematurez así como la estancia en una unidad de cuidados intensivos se confabula para dar inicio a un insulto bacteriano que invade el tracto gastrointestinal en un momento en que la función inmune y de barrera están alterados. Como resultado la interacción entre las células inmunes, los enterocitos y la microbiota inician una cascada inflamatoria que se desequilibra resultando en lesión progresiva de la mucosa y aumento en la permeabilidad en la barrera intestinal. La relación simbiótica entre la colonización bacteriana y el tracto gastrointestinal juegan un papel muy importante en el sistema inmune del neonato, cuando esta relación se interrumpe se favorece la vulnerabilidad del sistema gastrointestinal. **24**

Cuadro clínico.

La enterocolitis generalmente está anunciada por datos inespecíficos como lo son letargia, distermias, apneas recurrentes, bradicardia, hipoglucemia y shock. Síntomas más específicos del tracto gastrointestinal son distensión (70-80%), sangre en recto (79-86%), residuo gástrico (> 70%), vomito (>70%) y diarrea (4 a 26%). Sangre evidente en las heces (25 a 63%) y sangre oculta en heces (22 a 59%). En un inicio la exploración física puede únicamente revelar distensión leve y dolor mínimo. A medida que la enfermedad progresa la palpación abdominal puede provocar dolor, se puede observar dibujo de asa, encontrarse una masa fija o móvil así como crepitancias en la pared. El edema y eritema de la pared se presenta en un 4% como manifestación inicial. En los hombres puede haber decoloración del escroto que es indicativo de perforación intestinal. En un

subgrupo pequeño de pacientes, la enfermedad progresa rápidamente y se manifiesta con un cuadro clínico muy expresivo y la muerte dentro de las primeras 24 horas **25**

Los hallazgos de laboratorio igualmente son poco específicos presentándose principalmente neutropenia, trombocitopenia y acidosis metabólica. La neutropenia se presenta casi universalmente y se asocia con sepsis por gram negativos, la depleción plaquetaria por endotoxinas, se presenta en un 65-90%. Se ha observado que en el curso de la enfermedad la cuenta plaquetaria disminuye mientras más severa sea la misma y se puede considerar un indicador de mal pronóstico. **26**

Otros indicadores empíricos y experimentales de ECN y su severidad son la acidosis metabólica en respuesta a la hipovolemia e hipoxia y ácidos reductores elevados como consecuencia de la malabsorción de carbohidratos. La fermentación de bacterias en el colon incrementa los niveles de d-lactato el cual se elimina por el riñón, un lactato mayor de 1.6 mmol/L sugiere mal pronóstico.

Una acidosis metabólica con un $\text{pH} < 7.3$ y bicarbonato < 16 son de mal pronóstico. Se refiere que teniendo 3 de 6 criterios metabólicos se justifica la exploración quirúrgica mejorando los resultados y disminuye la mortalidad y necesidad de nutrición parenteral; estos criterios son: 1) sangre en heces en las primeras 96 hrs del dx, $\text{pH} < 7.25$ o necesidad de reposiciones de bicarbonato, bacteremia $> 20\%$, $\text{Na} < 130$, plaquetas < 50 mil, neutropenia < 2000 . Otro marcador para ECN es la proteína de unión a ácidos grasos (I-FABP) que se libera posterior a la muerte del enterocito representando una lesión intestinal, dado su pequeño tamaño se filtra a través de los glomérulos y la encontramos en orina. La procalcitonina es otro marcador que pudiese ser útil en el pronóstico de la enfermedad. **27**

Estudios de gabinete.

La piedra angular en el diagnóstico continúa siendo la radiografía simple anteroposterior y lateral de abdomen. Cualquiera de los siguientes hallazgos se encuentra asociado a ECN: íleo (asas distendidas), neumatosis intestinal (lineal o quística), gas en vena porta, neumoperitoneo, líquido intraperitoneal, asa fija, dilatación persistente. La neumatosis y el gas en vena porta se consideran signos fugaces pero patognomónicos. **28**

La distensión de asas y niveles hidroaéreos son unos de los hallazgos iniciales. El grado de dilatación de asas y su distribución se puede relacionar con la gravedad y progresión de la enfermedad. En algunos casos la dilatación de asas precede a los síntomas de sugestivos de ECN algunas horas antes. La presencia de un asa fija puede ser sugestiva de perforación intestinal. **29**

La neumatosis intestinal (intramural) en el contexto adecuado es diagnóstico de ECN. El aire se compone principalmente de hidrogeno, un subproducto del metabolismo bacteriano. La neumatosis es efímera y no es específica para ECN ya que se puede encontrar en otras enfermedades como E. Hirschsprung, estenosis pilórica, diarrea severa, intolerancia a los hidratos de carbono. Son dos formas radiográficas las que se distinguen de la neumatosis, la quística y la lineal, la primera localizada en la submucosa, la neumatosis lineal se encuentra entre la capa muscular y la subserosa dibujando el contorno intestinal. **6**

El gas en vena porta aparece como una radiotransparencia lineal en las ramificaciones del hígado que se extienden hacia la periferia, su presencia es efímera, lo que tal vez explica su baja incidencia, se asocia con un pronóstico pobre. En los casos de pancolitis se puede presentar hasta en un 61%. Su presencia se puede explicar por la acumulación de gas en la pared intestinal como resultado de la invasión bacteriana, lo que diseca el sistema venoso y migra hacia la vena porta, o bien puede representar la acción de las bacterias formadoras de gas dentro del sistema porta. **30**

El aire libre en cavidad peritoneal o neumoperitoneo se asocia a perforación intestinal. En diferentes proyecciones se puede visualizar el signo de doble pared o doble riel. En los pacientes con perforación del intestino demostrado por cirugía, solo en el 63% se había demostrado previamente por radiología. **6**

Los hallazgos radiográficos que sugieren líquido libre en cavidad y que es susceptible de paracentesis son la distensión abdominal importante sin gas, centralización de asas intestinales con radiopacidad en los flancos o generalizada, aumento de la turbidez del abdomen y separación de las asas intestinales. **6**

Los estudios de imagen contrastados en ocasiones pueden ocasionar un sobre diagnóstico que puede conducir a un tratamiento injustificado. Actualmente el contraste se encuentra reservado para la identificación de zonas de estenosis posteriores al manejo quirúrgico. **6**

En años más recientes ha existido la tendencia hacia un mayor uso de la ultrasonografía (USG) con doppler para tracto gastrointestinal. El USG ha demostrado beneficio en el manejo del paciente con ECN, sus principales ventajas incluyen la visualización de gas en vena porta, líquido intrabdominal, espesor de la pared intestinal y perfusión de la pared del intestino. También puede proporcionar información adicional sobre la viabilidad de la pared del intestino, su engrosamiento y perfusión; una pared intestinal adelgazada es consistente con el tejido no viable y en última instancia resulta en perforación. De esta manera la detección temprana del tejido no viable permite al cirujano llevar a cabo una intervención antes de la perforación. **31, 32**

El USG abdominal es un procedimiento no invasivo y método fácil de diagnóstico. La medición de los flujos a nivel de la arteria mesentérica y tronco celíaco pueden ser útiles en el diagnóstico de las afecciones abdominales. El tronco celíaco (TC) suministra sangre al hígado, bazo y estómago, la arteria mesentérica (SMA)

subministra sangre a intestino delgado y parte del intestino grueso. Por tanto estas dos arterias subministran la región en la que los hallazgos más comunes de la inflamación se pueden encontrar ultrasonográficamente en los recién nacidos con ECN. Aunque la etiología de la ECN es desconocida, se acepta como factor etiológico más importante la isquemia intestinal o hipoperfusión que conduce a pérdida de la integridad de la mucosa alterada. **33**

Clasificación de Bell, modificada por Walsh y Kleigman.

Estadio ECN	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
I A Sospecha	Inestabilidad térmica Apnea Bradycardia Letargia	Residuo gástrico Distensión abdominal leve Vómitos Sangre oculta en heces	Normal o íleo leve
I B Sospecha	Ídem	Abundante sangre en heces	Igual a I A
II A Confirmada (leve)	Ídem	Igual a I B + Ausencia de ruidos intestinales Con o sin dolor abdominal	Dilatación, íleo, neumatosis intestinal
II B Confirmada (moderada)	Ídem + Acidosis metabólica + Trombocitopenia	Igual a II A Dolor abdominal definido Con o sin celulitis abdominal	Igual que II A + Gas en vena porta Con ascitis o sin ella
III A Avanzada Intestino Intacto (Grave)	Ídem Hipotensión, bradycardia, apnea, acidosis mixta, CID	Igual a II B + Signos de peritonitis generalizada Abdomen muy doloroso y distendido	Igual que II B + Ascitis definida
III B Intestino perforado	Ídem	Igual que III A	Igual que III A + Neumoperitoneo

Maria Carolina Castagnaro, Julio López Mañán, Adan Miriam Góngora, Mey Ling Nishihara Hun.
Radiografía directa de abdomen y correlación clínica en la enterocolitis necrotizante. RAR. 2009; 73:1

Hallazgos patológicos.

La ECN puede afectar segmentos individuales (50%) o múltiples, comúnmente a nivel de ileón terminal seguido por el colon. La afección de intestino delgado como grueso se produce en el 44% de los casos. La pancolitis es una forma fulminante de ECN y se caracteriza por el 75% del daño de los intestinos, representando el 19% de los casos que requieren manejo quirúrgico y la mayoría de las muertes. **34**

En la cirugía el patrón macroscópico de la ECN es bastante constante. El intestino está marcadamente distendido, con áreas de adelgazamiento. Las superficies serosas típicamente son rojas a grisáceas y pueden estar cubiertas por un exudado fibrinoso. Cuando existe gangrena franca esta se torna de color negro o en los casos avanzados de gris a blanco. Es frecuente encontrar gas subseroso y zonas de despulimiento. El líquido peritoneal seroso se encuentra ante la inflamación y necrosis, sin embargo cuando existe perforación este se torna turbio de coloración marrón. **6**

Histológicamente la inflamación se presenta en todos los casos de ECN. El grado y la naturaleza varían de una zona a otra. La lesión microscópica más común es la necrosis de la mucosa seguida de la submucosa. El edema y la hemorragia submucosa siguen a la necrosis. La neumatosis intestinal se ve inicialmente en la submucosa y más tarde en la muscular y subserosa. Bacterias intraluminales y en la pared se encuentran en el 40% de las ocasiones. La necrosis transmural está presente en la enfermedad avanzada. En las etapas de resolución podemos encontrar regeneración epitelial, tejido de granulación y fibrosis temprana. Se pueden llegar a observar trombos en vasos mesentéricos y arteriolas de la submucosa, trombos en vasos de mayor calibre son hallazgos raros en una autopsia. **35**

Microbiología.

Desde hace tiempo se sospecha la contribución de los microorganismos intestinales en la patogénesis de la ECN. Los avances recientes en la biología molecular y la microbiología intestinal han permitido ir definiendo los microorganismos presentes en pacientes con ECN y en los recién nacidos sanos. Actualmente existe una mayor evidencia que sustenta la hipótesis de que la ECN es un desorden mediado por microorganismos. **36**

Las bacterias más frecuentes son *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, obtenidos de sangre, de las heces los más comunes son, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus cloacae*, *P. aeruginosa*, *Salmonella*, *Estafilococo coagulasa positivo*, *Clostridium perfringens*, de cultivos peritoneales, *Klebsiella*, *E. coli*, estafilococos, enterobacterias y levaduras. La colonización por hongos no se considera indicador de la patogénesis de la ECN, más bien se cree son oportunistas invasores secundarios siendo la *Candida* la más frecuentemente encontrada. De forma epidémica se pueden presentar *E. coli*, *Salmonella*, *C. difficile*, rotavirus, norovirus, torovirus, coronavirus relacionándose principalmente con la contaminación de fórmulas o materiales. **37**

Manejo médico y quirúrgico.

Cuando no hay evidencia de perforación o necrosis intestinal el manejo es fundamentalmente de soporte. Se suspende la vía oral, se coloca una sonda orogástrica de descompresión y se inicia una terapia hídrica adecuada. Se debe considerar la toma de los estudios de laboratorio de mayor importancia, como una biometría hemática, gasometría, proteína C reactiva, así como hemocultivo, urocultivo y electrolitos séricos. **6**

La cobertura antimicrobiana tradicionalmente debe incluir un esquema de penicilina con un aminoglucosido, sin embargo es claro que en la actualidad debe

ser considerado acorde incluso con la flora conocida en el ambiente. Nuevas tendencias refieren la combinación de vancomicina y gentamicina o vancomicina con una cefalosporina de tercera generación. La incidencia de sepsis por hongos es alta por lo que ante la sospecha debe iniciarse terapia antifúngica. **38**

La vigilancia consta de un control radiográfico cada 6 a 8 hrs, así como el recuento de plaquetas, leucocitos y gasometría. La vigilancia radiográfica es controversial debido al número de pacientes que pueden llegar a presentar neumoperitoneo sin evidencia radiográfica. **6**

Los pacientes con enfermedad definida, etapa II o más de la clasificación de Bell, se tratan con reposo intestinal, descompresión intestinal, antibioticoterapia de 7 a 14 días y catéter venoso central para nutrición parenteral. Una vez que clínicamente el paciente se encuentra en buenas condiciones la vía oral puede ser iniciada sin embargo bajo vigilancia estrecha de sus condiciones generales, distensión, vómitos, o signos específicos de ECN. La alimentación debe ser interrumpida si los azúcares reductores o sangre oculta en heces es positiva. Los niños post quirúrgicos se les reiniciara la VO 1 a 2 semanas posteriores, cuando el paciente clínicamente se encuentra bien y el retorno de la función intestinal se ha establecido. **6**

Los principales objetivos de la intervención quirúrgica en la ECN es la eliminación de la gangrena intestinal y mantener la longitud intestinal. La experiencia histórica sostiene que la exploración debe de llevarse a cabo en el momento en que la gangrena este presente, pero antes de la perforación. Desafortunadamente ninguna combinación de exámenes clínicos y pruebas complementarias ha demostrado una alta sensibilidad para gangrena intestinal, por tanto sigue existiendo controversia con respecto a las indicaciones quirúrgicas, el momento más adecuado de la intervención y la estrategia a seguir. La indicación quirúrgica absoluta más ampliamente reconocida es la presencia de neumoperitoneo. Indicaciones relativas incluyen una paracentesis positiva, masa abdominal

palpable, eritema de pared, gas en vena porta, presencia de asa fija, y deterioro clínico a pesar de tratamiento médico. **39**

Kosloske, identifica 12 criterios en un intento por determinar factores que puedan servir como predictores de gangrena intestinal, otorgándoles cierto valor predictivo de acuerdo con su sensibilidad y especificidad, estos son: neumoperitoneo, paracentesis positiva (aspiración de más de 0.5 ml marrón o amarillo con bacterias en el gram), gas en vena porta, asa fija, eritema de la pared abdominal, masa palpable, neumatosis intestinal, deterioro clínico, plaquetas < 100 mil, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal masiva, ascitis. **40**

La presencia de neumoperitoneo indica la realización de una laparotomía exploradora o bien la colocación de un drenaje peritoneal, sin embargo solo en el 63% de los casos de perforación intestinal se puede demostrar aire libre. **41**

Una paracentesis positiva se describe como la aspiración de más de 0.5 ml de líquido peritoneal de un color marrón o amarillo-marrón que contiene bacterias en una tinción de gram, lo que es altamente específico para necrosis intestinal. Un resultado negativo en la paracentesis es raro ante la presencia de necrosis intestinal, pero puede ocurrir en caso de una perforación limitada. No hay hasta el momento alguna indicación absoluta de paracentesis. Kosloske recomienda paracentesis abdominal en pacientes con extensas neumatosis o en aquellos que no mejoran con el tratamiento conservador. **40, 41**

Algunos estudios revelan que la presencia de gas en vena porta se asocia con necrosis intestinal del 100% del espesor intestinal y más del 75% de la longitud del intestino delgado. La tasa de mortalidad en pacientes con gas en vena porta es aproximadamente del 52% y el 90% de mortalidad en aquellos con pancolitis. **42**

Un asa fija se define como la ubicación y configuración de un asa en el mismo sitio por más de 24 hrs, por muchos es considerado un hallazgo que sugiere compromiso intestinal importante. **43**

Un deterioro clínico se describe como el deterioro progresivo en aquel paciente con criterios inespecíficos como el eritema abdominal, peritonitis, acidosis y trombocitopenia persistente. **40, 41**

Un abdomen sin gas, sugerente de una cavidad abdominal llena de fluido puede ser la única indicación de perforación. En aproximadamente el 21% de los pacientes con perforación intestinal, la única evidencia radiográfica es la ascitis. **40, 41**

Manejo quirúrgico.

Arriba del 49% de los casos confirmados de ECN requieren de manejo quirúrgico, sin embargo existen muchas controversias acerca del mismo, especialmente en pacientes con un peso menor a 1000 gr. Los objetivos primordiales es reducir la gangrena intestinal y mantener la longitud intestinal. Hay que determinar el grado de afección intestinal. El paciente debe ser optimizado antes de su operación, mantenerlo en ventilación mecánica asistida, sostén hemodinámico, administración de antibióticos y todo aquello que se requiera para evitar la mayor cantidad de complicaciones. **44, 45**

Drenaje peritoneal primario. El tratamiento de la perforación intestinal en los lactantes de muy bajo peso al nacer sigue siendo motivo de controversia. Desde 1977 se propuso el drenaje peritoneal como un medio para estabilizar y mejorar el estado sistémico de los pacientes con perforación antes de la laparotomía. Desde entonces el drenaje peritoneal ha sido utilizado en una variedad de circunstancias llegando incluso a sugerirlo como terapia definitiva. En la actualidad la mayoría de los cirujanos propone el drenaje peritoneal como tratamiento inicial en los niños de

menos de 1000 gr al nacer con ECN perforada hasta la estabilización del paciente previo a la LAPE definitiva. Sin embargo diferentes estudios no han probado hasta el momento una diferencia significativa en la supervivencia a largo plazo por lo que la exploración quirúrgica sigue siendo la elección al tratamiento definitivo. Actualmente los estudios se encuentran enfocados a valorar la repercusión neurológica a largo plazo entre las dos opciones terapéuticas. **40, 41**

Laparotomía. Al instante de la laparotomía, la ECN puede ser clasificada de acuerdo al grado de afección, focal, multifocal o panintestinal (cuando hay menos de un 25% de intestino viable). De acuerdo a ello se pueden tomar diversas opciones quirúrgicas, resección y derivación, resección y anastomosis, derivación intestinal, “clip and drop” o “parchar-drenar-esperar”. El abordaje debe ser a través de una incisión supraumbilical transversa, opcionalmente tomar muestras de líquido libre en cavidad para cultivos, todo el tracto gastrointestinal debe ser evaluado para valorar la viabilidad del intestino. Si existe una gangrena claramente demarcada esta se puede resecar y realizar anastomosis o bien si la lesión se considera recuperable realizar una derivación intestinal alta; en los casos en que las lesiones son muy extensas se puede intentar un “clip and drop” con la intención de limitar la fuga o el paso de materia fecal a través del intestino, esta última técnica es sobre todo útil cuando la longitud del intestino comprometido es tal que lo llevaría a un síndrome de intestino corto. “Second look”, es una alternativa, sin embargo en la actualidad esta no es practicada ampliamente ya que el curso de la enfermedad tiende a deteriorar al paciente y esto hace que una segunda intervención no sea viable. Siempre en el post quirúrgico se debe de considerar la longitud del intestino viable restante así como la presencia o no de válvula ileocecal. Una complicación rara reportada es la presencia de hemorragia hepática espontánea, siendo el mecanismo incierto aunque se cree producto de una lesión directa causada durante la disección o separación de los tejidos, presentándose como una congestión hepática que progresa a un hematoma subcapsular y finalmente a la rotura. **40, 41**

ECN focal. Cuando la zona de necrosis o perforación se encuentra limitada, solo la resección es necesaria. Se puede crear una enterostomía proximal con fistula mucosa distal. Los factores a considerar durante la derivación intestinal incluyen el mesenterio lesionado, la posición de los estomas, la futura reconexión, riesgo de prolapso, infección de la herida. Se refiere no madurar los estomas y fijarlos con puntos simples separados. La resección con anastomosis primaria se puede realizar en pacientes cuidadosamente seleccionados, 1) lesión localizada, 2) un buen estado del intestino restante y 3) paciente estable sin evidencia de sepsis progresiva o coagulopatía. **46**

ECN multifocal (viabilidad de más del 50%). Si el paciente tiene múltiples zonas de necrosis separadas por intestino viable se pueden tomar diversas opciones quirúrgicas. Históricamente el cirujano puede extirpar cada segmento y realizar anastomosis múltiples, otra forma, realizar una derivación intestinal alta (yeyuno) y empalmar el resto del intestino con los riegos derivados de un estoma de alto gasto. La estenosis anastomótica no es poco frecuente y se puede tratar en el momento del cierre de la yeyunostomía. Moore, describe el método “patch, drain and wait” (parche-drenaje-esperar) con el objetivo de preservar la mayor cantidad de intestino posible, en el que se refiere la reparación en un plano de las zonas lesionadas, colocar 2 penrose en los cuadrantes inferiores y mantener el cuidado y nutrición parenteral necesarios a largo plazo. Vaughan, describe otro método con el mismo objetivo, “clip and drop back”, en la cual se reseca el intestino lesionado y los extremos se clipean para en una segunda intervención 48 a 72 hrs posteriores reanastomosar los extremos. **47, 48**

ECN panintestinal (menos del 25% de viabilidad intestinal). Una ECN total se presenta en el 19% de los pacientes aproximadamente y plantea una problemática importante. La consideración principal es preservar la mayor cantidad de intestino y las opciones incluyen resección y colocación de estomas proximales o la simple derivación intestinal alta con planes de un second look. La decisión de renunciar a cualquier opción terapéutica está fundamentada en la tasa de mortalidad

demostrada en diversos estudios que la refieren entre el 42% y 100%, en cuyos sobrevivientes la mayoría cursaron con intestino corto, la mortalidad en menores de 1000 gr es del 100%. Martin y Neblett, refieren una derivación alta sin resección con planes de un second-look 6 a 8 semanas después, sin embargo con una tasa de supervivencia a largo plazo del 50%. **49, 50**

No hay un consenso universal en la edad o peso ideal para restablecer la continuidad intestinal. Los principales factores determinantes son el tiempo transcurrido desde la cirugía, el incremento ponderal, la funcionalidad de los estomas y la repercusión metabólica de la NPT. En general luego de 4 semanas de la última cirugía se puede intentar un cierre seguro, antes se puede encontrar aun una cavidad con adherencias vasculares e inflamación aun en resolución. Antes del cierre se debe de contar con estudios contrastados anterógrados o retrógrados que permitan evaluar la permeabilidad intestinal o la presencia de zonas de estenosis distales. En los diferentes estudios realizados no se ha observado ninguna diferencia significativa en los resultados a futuro tomando el peso como base para el cierre de la derivación intestinal. En estudios recientes se expone una tasa de complicaciones que va del 34% a 68% y estas incluyen infección de la herida, dehiscencia de la herida, estenosis del estoma, hernia post incisional, hernia periestomal, prolapso o invaginación intestinal y obstrucción intestinal. **51**

Supervivencia.

A lo largo de las décadas, la supervivencia se encuentra asociada a la mejora en las condiciones de soporte efectivo del paciente, entre cuyas medidas se encuentra el soporte ventilatorio, uso de surfactante, nutrición parenteral y el conocimiento total de la fisiopatología y manejo del recién nacido crítico. En últimos años un factor pronóstico determinante es el peso del paciente al nacer, considerando menos de 1000 gr con alta mortalidad asociada independientemente del manejo quirúrgico elegido. **52**

Complicaciones.

La incidencia de estenosis intestinal varía desde un 9% hasta un 36%, y esta es mucho más frecuente cuando el manejo es no quirúrgico. La estenosis ocurre por el proceso de fibrosis secundario en una zona de daño isquémico severo. El sitio de estenosis más frecuente es colón (80%), luego ileon con el 15%, el 5% restante puede involucrar cualquier otra zona. En colón el 60% involucra colon izquierdo y el sitio más frecuente de estenosis es el ángulo esplénico (21%). El 15% de los pacientes puede presentar estenosis múltiples. Un paciente que no progresa en su manejo, presenta sangrado transrectal o datos de obstrucción intestinal debe ser explorado mediante un enema contrastado. La cirugía de elección ante esta condición es la resección y entero-entero anastomosis. **53**

El síndrome de malabsorción intestinal e intestino corto se presenta hasta en el 23% de los pacientes y es la complicación más seria asociada a los sobrevivientes de una resección intestinal por ECN. Son diversos los factores que pueden estar involucrados en el desarrollo de un síndrome de intestino corto, entre ellos, longitud intestinal, área de absorción, depleción de enzimas, hipermotilidad, hipersecreción de ácido gástrico, sobre crecimiento bacteriano, tránsito intestinal acelerado, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de sales biliares. **54**

La enfermedad hepática colestásica es resultado de diversos factores, sin embargo el más asociado es el uso de la nutrición parenteral. Se caracteriza por la presencia de hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y elevación de transaminasas. El factor contribuyente más importante es el ayuno prolongado, por lo que como medida terapéutica eficaz es el inicio temprano de alimentación enteral en mínimas cantidades para favorecer el tropismo y adaptación intestinal así como el estímulo para la secreción biliar. **6**

La ECN recurrente no es frecuente, se presenta en el 4% a 6% de los pacientes. Hay estudios que han encontrado una asociación con la presencia de taquicardia supraventricular, angioplastias percutáneas o enterocolitis alérgica. **55**

Otra complicación gastrointestinal es la presencia de úlceras en la anastomosis. Hay estudios que reportan la formación de estas varios años después, sin conocer aún el mecanismo de su formación. **56**

El tiempo de hospitalización de los pacientes con ECN se ha asociado fuertemente con alteraciones en el progreso del desarrollo a los 1 y 2 años de edad, esto probablemente debido a los efectos de los factores médicos y sociales en el desarrollo del cerebro durante la hospitalización. Se recomienda una evaluación cada 4 meses durante el primer año y cada 6 meses durante el segundo año. Aproximadamente el 50% de los sobrevivientes a ECN presenta alteraciones en el desarrollo neurológico normal, siendo los más frecuentes psicomotriz 25%, índice de desarrollo mental bajo, trastornos en la visión y discapacidad auditiva. **57**

Prevención.

Se sabe que la adopción de medidas de control puede limitar la incidencia y restringir la propagación de infecciones en los cuneros con lo que potencialmente se pueden eliminar las olas epidémicas de ECN. **58**

Para mejorar las defensas del huésped se han iniciado terapias a base de la administración de inmunoglobulinas orales, como IgA, IgG e IgM. Administración materna de glucocorticoides que se cree aceleran la maduración epitelial y mejoran la función de barrera intestinal. Se destaca la importancia de la leche materna que provee una variedad de factores antiinfecciosos humorales y celulares, factores de crecimiento y prebióticos, así como vitaminas y nutrientes esenciales. Finalmente las prácticas de alimentación no han demostrado

diferencia en la incidencia de ECN relacionados a la forma de alimentar a los pacientes, en bolos rápidos, lentos, de forma temprana o tardía. **59, 60, 61**

Así mismo se han propuesto métodos para disminuir la colonización y sobrecrecimiento bacteriano, mediante la administración de probióticos, prebióticos y antibióticos enterales. **62**

Finalmente aún en vías de estudio los métodos para disminuir la cascada de la inflamación como lo son la PAF-acetilhidrolasa, arginina y factores de crecimiento epidérmico. **63**

Ecografía Doppler.

Christian Andreas Doppler nació en el año de 1803 en Salzburgo, Austria, en el seno de una prospera familia burguesa. Enviado a estudiar al Instituto Politécnico de Viena, recién fundado para esa época, entre los años 1822 y 1825, para posteriormente continuar su formación en la Universidad de Viena, donde seguiría estudios en matemáticas, mecánica y astronomía, graduándose finalmente de dicha institución en 1829. Murió a los 49 años de tuberculosis en Venecia. Doppler describió el fenómeno físico al que se debe su fama (Efecto Doppler) en el año de 1846, dicho efecto consiste en el hecho de que si un observador cualquiera, en una posición fija, recibe las ondas sonoras procedentes desde una fuente en movimiento, el sonido producido será percibido en un tono más alto a medida que la fuente se acerca al observador y en un tono más bajo a medida que se aleje. **64**

En 1848, el físico francés Armand Fizeau aplicando el mismo principio del efecto de las ondas cuando se mueven o se alejan de un observador, determinó que los cuerpos celestes que se acercan hacia la Tierra son vistos de color azul y los que se alejan se ven de color rojo. Esto, en términos generales, significa que las ondas de luz, cuando se aproximan hacia el observador se dirigen o sufren corrimiento hacia el extremo ultravioleta del espectro y cuando se alejan, se aproximan hacia

el extremo infrarrojo del espectro, o sea que sus ondas, al igual que las sonoras, se vuelven más altas cuando se aproximan y más bajas cuando se distancian. **64**

A pesar de todos estos sobresalientes avances en la física, no sería hasta el siglo veinte que el fenómeno Doppler se pudiera aplicar a la medicina de la mano de otro principio de la acústica, el ultrasonido. El principio general del ultrasonido es el mismo del eco y el radar. Una onda sonora emitida desde una fuente que se mueve a través de un medio sólido, líquido o gaseoso, alcanza un obstáculo a su propagación y produce, al chocar con él, una onda de rebote que se devuelve hacia la fuente primaria del sonido. **64**

El ultrasonido debe su nombre al uso de frecuencias sonoras arriba de 20000 HZ, lo que las vuelve inaudibles, pero les da potencia suficiente para propagarse a través de los tejidos corporales. La primera publicación de la utilización del ultrasonido en medicina la hizo KT Dussite en 1942 y apareció impresa en una revista alemana de neuropsiquiatría. En el año de 1955, el escocés Ian Donald, médico que durante la II Guerra Mundial trabajó para la Royal Air Force en asunto de radar y sonar, asociado con un técnico llamado Tom Brown empezó a trabajar en el desarrollo del USG. En 1958 logró demostrar la utilidad de la nueva técnica al identificar una masa ovárica en una paciente diagnosticada erróneamente de cáncer inoperable. En 1959 inició el estudio del feto durante la gestación con notables resultados. **64**

Dean Franklin, Dick Ellis y Donald Baker lograron desarrollar un flujómetro multicanal de tránsito-tiempo que permitía detectar el flujo en un vaso sanguíneo por medio del Doppler al hacer inducir una onda sonora sobre los glóbulos rojos en movimiento dentro del vaso y luego recoger la señal de eco devuelta por esas mismas células. En el año de 1965, la primera aplicación comercial de la tecnología Doppler estuvo lista, se llamó Doptone, un dispositivo que permitía la auscultación del latido fetal. **64**

La ecografía Doppler se fundamenta en el análisis del eco producido por estructuras en movimiento, que en general son células sanguíneas. El Doppler continuo consta de dos componentes para trabajar de forma simultánea, un emisor y un receptor, siendo su mayor utilidad la evaluación de los vasos con muy alta velocidad. El Doppler pulsado consiste en la emisión y recepción de las ondas por el mismo cristal de la sonda, su principal limitación radica en que no se pueden evaluar estructuras que se mueven a muy altas velocidades. **65**

El Doppler color direccional es una variante del Doppler pulsado y está basado en los cambios de velocidad de las células sanguíneas, analiza velocidad y dirección y los representa en un código bicromático, cuando se acerca al transductor se codifica rojo y cuando se aleja se codifica azul. **65**

La flujometría Doppler permite medir diferentes velocidades de flujo. En cuanto a los parámetros utilizados en la práctica clínica para valorar la resistencia vascular se toma en cuenta: la velocidad sistólica máxima, la velocidad diastólica final, el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia, índice sístole/diástole, así como el flujo diastólico reverso. **65**

Velocidad sistólica máxima (S). Es el pico máximo de la velocidad sistólica del flujo sanguíneo. **66**

Velocidad diastólica final (D). La velocidad del flujo sanguíneo al final de la diástole. **66**

Índice de pulsatilidad (IP). Es definido como la velocidad sistólica máxima (S) menos la velocidad diastólica final (D) sobre la velocidad promedio en el ciclo (VM). **66**

Índice de resistencia (IR). Conocido también como índice de Pourcelot, se define como la velocidad sistólica máxima (S) menos la velocidad diastólica final (D) sobre la velocidad sistólica máxima (S). **66**

Índice sístole/diástole (S/D). Es un radio o índice entre la velocidad sistólica máxima (S) y la velocidad diastólica final (D). **66**

Flujo diastólico reverso (FDR). Es una característica del flujo diastólico que se presenta en casos de pulsatilidad muy elevada o patológica. Se define como el flujo negativo o de fin de diástole reverso en un patrón cíclico. **66**

Valoración ultrasonográfica de la arteria mesentérica superior.

La forma de identificar la arteria mesentérica superior (AMS) es tomando como referencia el tronco celiaco (TC), encontrándose la AMS de 1 a 2 cm por debajo del mismo. Se han identificado valores normales de las velocidades de flujo abdominal de la AMS y del TC. Los valores sujetos de estudio fueron la velocidad sistólica máxima (S), la velocidad diastólica final (D), los índices de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR). Para la arteria mesentérica superior la velocidad sistólica máxima es de 58 cm/s (rango 22.6 a 126 cm/s), el índice de pulsaciones es de 2 (rango 1.21 a 4.52) y el índice de resistencia es de 0.84 (rango de 0.69 a 1.11). Para el tronco celíaco la velocidad sistólica máxima es de 57 cm/s (rango 32.3 a 128 cm/s), el índice de pulsaciones es de 1.65 (rango de 0.77 a 3.13) y el índice de resistencia es de 0.78 (rango de 0.55 a 1.13). **33**

Aplicación clínica de la ecografía Doppler.

Sin duda la aplicación de la ecografía doppler tiene su mayor aplicabilidad sobre el bienestar fetal, rastreando los flujos a nivel de los vasos umbilicales así como de la arteria cerebral media, incluso utilizándolos como factores pronósticos respecto a futuras complicaciones perinatales y neonatales. **67**

La mayor ventaja de la ecografía abdominal en ECN es que se trata de una prueba en tiempo real, da imágenes directas sobre las estructuras abdominales en particular del intestino, vasos y fluidos de la cavidad peritoneal. La imagen Doppler color ayuda a determinar la presencia o ausencia de perfusión de la pared intestinal. Un flujo ausente es considerado cuando no existe una señal Doppler color sobre la pared intestinal correlacionándose con necrosis transmural. Finalmente la asociación de sobrevida desfavorable se observa en pacientes que presentan incremento en la ecogenicidad de la pared, ausencia de la perfusión intestinal, gas venoso portal, engrosamiento o edema de la pared intestinal, líquido libre con ecos, y gas intramural. **32**

La medición de los flujos a nivel de la arteria mesentérica y tronco celíaco pueden ser útiles en el diagnóstico de las afecciones abdominales. El tronco celíaco (CA) subministra sangre al hígado, bazo y estómago, la arteria mesentérica superior (SMA) subministra sangre al intestino delgado y parte del intestino grueso. Por tanto estas dos arterias subministran la región en la que los síntomas más comunes de la inflamación se pueden encontrar ultrasonográficamente en los recién nacidos con ECN. **33**

La arteria mesentérica superior es la principal fuente de sangre para el intestino y una porción del intestino grueso después del nacimiento. La velocidad en el flujo sanguíneo aumenta en función del dramático crecimiento intestinal y la absorción de oxígeno en las primeras semanas de vida. Cada vez hay mayor evidencia de que la tasa de aumento de la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria mesentérica puede tener relevancia clínica. El incremento en la velocidad del flujo se encuentra asociado con alteraciones en la motilidad intestinal y una mejor tolerancia al inicio de la vía oral. Se sabe que hay distintos factores que regulan o influyen en el flujo sanguíneo intestinal, cardiovasculares, neuronales, humorales, la cantidad de la alimentación, agentes farmacológicos, aunque muchos factores se han identificado, son pocos los factores que pueden influir en el incremento de

la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior. El flujo de la arteria mesentérica superior aumenta significativamente en neonatos prematuros con peso bajo al nacer durante la primer semana de vida, esto fue atenuado con el uso de CPAP e hiperalimentación. **66**

El ultrasonido abdominal es una herramienta poderosa en el diagnóstico neonatal en unidades de cuidados intensivos. Se utiliza para proporcionar información tanto morfológica como de cuantificación de la velocidad de flujo sanguíneo explotando el efecto Doppler. En la actualidad la utilización del USG Doppler es reconocido como un método de detección de alteraciones de la función intestinal, mediante mediciones de velocidad de flujo (ABFV). La técnica Doppler se utilizó por primera vez en los adultos para la medición no invasiva del flujo sanguíneo intestinal. El primer estudio reportado de flujometría Doppler abdominal en lactantes se realizó en 1989, y el uso de la técnica Doppler para estudiar la hemodinámica abdominal neonatal fue validado a mediados de 1990. El flujo sanguíneo intestinal se regula mediante un sistema dinámico (presión de la sangre arterial, volumen de sangre circulante, gasto cardíaco y nivel de hematocrito) y los mecanismos metabólicos (variaciones de sangre pO₂, pCO₂, pH y algunos metabolitos). La autorregulación del flujo sanguíneo intestinal en recién nacidos y en especial en los recién nacidos prematuros es más limitada que en los adultos, con mayor predisposición a la isquemia y la hemorragia. Muchas condiciones fisiológicas, patológicas y farmacológicas pueden inducir cambios en el flujo sanguíneo intestinal y en consecuencia en la velocidad del flujo. Como en los adultos, la alimentación induce un aumento del flujo sanguíneo tanto en la arteria mesentérica superior como en el tronco celiaco en los neonatos, y las variaciones en la velocidad del flujo puede ser predictivo de los problemas relacionados con la alimentación. La determinación de la velocidad del flujo ha permitido la identificación de alteraciones de la perfusión intestinal en RN pequeños para la edad gestacional y en niños con retraso en el crecimiento. Los cambios en la velocidad del flujo pueden ser influenciados por el uso de cafeína, dopamina y dobutamina, y también por las intervenciones médicas como el cateterismo de la arteria umbilical,

fototerapia y CPAP. Se sabe actualmente que existe un aumento progresivo en la velocidad del flujo en la arteria mesentérica superior durante el primer mes de vida en los prematuros. En condiciones normovolémicas los aumentos en PSV, EDV y MV en la arteria mesentérica superior son causados por una redistribución del flujo sanguíneo sistémico abdominal debido a una disminución en las resistencias periféricas. Hay factores fisiológicos que influyen en estos valores como los son el incremento en la presión arterial, el aumento del flujo sistólico y el cierre del ductus arterioso, el óxido nítrico producido por el factor intestinal endotelial podría desempeñar un papel clave en la dilatación de la microcirculación. Por otra parte el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo debe ser asociado con un aumento adicional de las actividades enzimáticas que aumenta la actividad del óxido nítrico, mecanismo dependiente de la edad en el periodo postnatal. Por tanto los mecanismos de regulación de la velocidad del flujo actúan de forma uniforme en todos los bebés, no solo en la primera semana sino también durante el primer mes de vida. Los valores de monitoreo deben estar relacionados con la edad gestacional así como por la edad posnatal. La velocidad del flujo cambia no solo durante la primer semana de vida, si no durante todo el primer mes de vida. La disponibilidad de referencias normales de flujo tanto de la arteria mesentérica superior como del tronco celiaco podría ser útil en el seguimiento de todas las condiciones de riesgo de enterocolitis y en la evaluación de la isquemia-reperfusión de enterocolitis necrotizante establecida. Un uso clínico adicional sería establecer el momento de la introducción de la alimentación enteral, lo que reduciría el riesgo de intolerancia especialmente para los muy prematuros. **66**

Cuando la ECN se sospecha clínicamente la evaluación radiológica puede confirmarla en etapas definidas y avanzadas. El USG ha demostrado un beneficio en el manejo de pacientes con ECN. Las principales ventajas del USG y la radiografía incluyen la visualización de gas en vena porta, líquido intrabdominal, espesor de la pared del intestino y perfusión de la pared del intestino. El USG también puede proporcionar información adicional sobre la viabilidad de la pared del intestino, desde el engrosamiento y la perfusión. Una pared intestinal

adelgazada es consistente con el tejido no viable y en última instancia resulta en perforación. Por lo que la detección temprana del tejido no viable permite al cirujano llevar a cabo una intervención antes de la perforación. Igualmente el USG es mucho más sensible a la detección de líquido libre que es altamente sugestivo de perforación. Por tanto el USG es superior a la Rx simple de abdomen para la detección de gas en vena porta, líquido libre y colecciones líquidas focales, esto proporciona información significativa en el diagnóstico y pronóstico, la detección temprana de estos proporciona un beneficio para la planeación de la modalidad de tratamiento apropiado. **31**

La alteración de la función intestinal es una importante fuente de morbilidad y mortalidad en los cuidados intensivos neonatales. La disfunción intestinal se manifiesta por intolerancia a la alimentación, mal crecimiento, mal absorción y en los casos más graves ECN. El riesgo de ECN incrementa en los neonatos con retraso del crecimiento y en particular en los que presentan un Doppler uteroplacentario prenatal anormal, esta última asociada a la alteración de la perfusión en la circulación intestinal. En investigaciones previas se ha demostrado la asociación entre aumento en la resistencia de la velocimetría Doppler en la arteria mesentérica y la disminución en la tolerancia de la alimentación enteral. Se ha visto que los pacientes que desarrollaron ECN tienen un patrón de gran resistencia del flujo en la AMS, pero no en la arteria celíaca, el primer día de vida. También las anomalías del desarrollo de la circulación esplácnica en la vida fetal o la vasoconstricción de la circulación en la vida neonatal desempeñan un papel en la etiología de la ECN. Esto concuerda con la hipótesis de la fisiopatología de la ECN que señala a la isquemia mucosa como episodio crucial desencadenante. Estudios anteriores han demostrado que la gran resistencia al flujo en la AMS se asocia con un retraso en el establecimiento de la alimentación y que los neonatos con factores de riesgo de ECN tienden a presentar patrones de mayor resistencia al flujo. Se sugiere que el patrón de resistencia esplácnica en los neonatos que desarrollan ECN pudiera ser bifásico, con una gran resistencia inicial que precede al desarrollo de la alteración, seguida de una baja resistencia debida a los efectos

de la inflamación y la sepsis cuando se manifiesta la alteración. Por tanto la velocimetría Doppler del flujo de la AMS puede ser clínicamente útil para identificar a los neonatos en mayor riesgo de ECN. La disminución en el flujo sanguíneo aórtico fetal en el feto con restricción del crecimiento responde a la insuficiencia uteroplacentaria, provocando la hipoxia fetal y la redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro. Los cambios observados el primer día de vida representan, muy probablemente, la persistencia de estos patrones fetales de redistribución a la vida posnatal. **68**

En los fetos con restricción en el crecimiento la redistribución sanguínea para favorecer el flujo cerebral con el concomitante decremento en el flujo de la aorta ha sido reportada en muchos estudios. Estos bebés tienen mayor riesgo de presentar isquemia intestinal que conduce a intolerancia de la vía oral y ECN. La introducción de la alimentación aumenta el flujo de sangre en condiciones normales sin embargo en situaciones en que el flujo se encuentra comprometido, el patrón de flujo de la arteria mesentérica puede estar comprometido. En los pacientes con alteraciones en el flujo de la arteria mesentérica puede ser un verdadero reto el inicio de la alimentación en la práctica clínica. La intolerancia a la alimentación es significativamente mayor en los bebés con ausencia o flujo diastólico reverso en comparación con los grupos con flujo normal. Alteraciones en el flujo umbilical prenatal persisten en la vida posnatal y conducen a una intolerancia alimentaria, estos mismo recién nacidos con ausencia o flujo diastólico inverso tienen un retraso en el inicio de la alimentación encontrándose además una mayor asociación para ECN. El flujo de sangre en la arteria mesentérica superior a los 30 y 60 minutos se ve modificado significativamente por el inicio de la alimentación. Esto puede tener relación con la liberación de sustancias vasoactivas como la secretina, gastrina, CCK-PZ en el intestino proximal. También se sabe que el flujo mesentérico se incrementa con el inicio de la alimentación y este incrementa aún más a los 60 minutos, lo que no sucede en los pacientes con alteraciones en el flujo de la arteria mesentérica superior, sugiriendo que estos

pacientes son incapaces de cumplir con el metabolismo adicional a la alimentación que demanda el intestino. **69**

Anatomía y fisiología del flujo sanguíneo abdominal.

La arteria mesentérica superior nace de la cara anterior de la aorta, por debajo del tronco celíaco y a la altura del borde superior de la primera vértebra lumbar. De ahí se dirige por detrás del páncreas y cruza por delante de la tercera porción del duodeno para finalmente internarse en la raíz del mesenterio a través del cual se extiende hasta el ángulo ileocecal aproximadamente. **70**

Durante su recorrido origina numerosas colaterales. Las pancreáticas emanan cuando la mesentérica superior pasa por detrás del páncreas. Las duodenales surgen a la altura del borde inferior del páncreas dando ramas a la tercera y cuarta porción del duodeno. La pancreática inferior que recorre todo el borde inferior del páncreas hasta su cola. La arteria pancreaticoduodenal izquierda la cual se divide en dos ramas para anastomosarse con las pancreaticoduodenales derechas procedentes de la gastroduodenal. Las arterias cólicas derechas, arteria cólica derecha superior, cólica derecha media y la ileocólica o cólica derecha inferior. Las arterias intestinales, que después de originar tres arcos originan los vasos rectos para distribuirse por las dos caras del intestino delgado. Esta arteria y sus ramas irrigan toda la extensión del intestino delgado desde la tercera porción del duodeno hasta dos tercios derechos del colon transversal. **70**

En estudios previos sobre isquemia y enterocolitis se puede dividir la anatomía arterial intestinal en tres segmentos basándose en su función. El primero de ellos inicia con los troncos mesentéricos superior e inferior hasta dar origen a pequeñas arterias mesentéricas penetrantes, el segundo segmento inicia con las ramas terminales de la arcada mesentérica que penetran la muscularis y desciende directamente a la submucosa, estos vasos permanecen en la submucosa interconectándose para formar shunts, siendo su función establecer un puente

entre la macro y micro circulación; finalmente el tercer segmento comienza con las arteriolas que descienden a la mucosa y vellosidades, este segmento forma capilares que son responsables en su porción terminal de intercambio entre solutos y agua. **21**

El principal factor regulador del flujo en un vaso es el radio del mismo, según lo describe Poiseuille. El intestino recibe más de la mitad de la circulación esplácnica en proporcionalidad con su área, siendo el gradiente de flujo máximo en el duodeno y mínimo en el colon. El intestino delgado recibe cerca del doble de sangre que el colon y por lo tanto consume más oxígeno. Del flujo total que el intestino recibe en reposo el 60% a 70% va al epitelio, y el 40% va a las criptas y células caliciformes. **71**

Cuando se eleva el flujo, por la ingesta de alimento, se incrementa el volumen que va a la mucosa, hasta alcanzar el 70% a 80% del total ocurriendo un robo de flujo de las capas más profundas, pudiese ser esta la razón de porque la autorregulación de este flujo es menos eficiente en el intestino que en otros órganos como el riñón o el cerebro. **72**

Otro lugar en donde se regula el flujo y la resistencia es en las arteriolas a nivel de la submucosa. Los estímulos de daño sobre la luz intestinal como toxinas o agentes infecciosos, no están en contacto directo con estos sitios donde se regula la resistencia. La distancia entre la submucosa y la base de la vellosidad es de 500 nm, una distancia que permite la difusión pasiva intersticial en ausencia de un daño extenso de la mucosa. Los agentes mediadores de la inflamación sin embargo pueden alterar la perfusión y permitir el ingreso a la mucosa y submucosa de agentes externos favoreciendo la lesión epitelial. **21**

MATERIAL Y METODOS.

Planteamiento del problema.

Si bien la etiología de la enterocolitis es multifactorial, es por todos aceptado que existe una alteración en el flujo sanguíneo del segmento intestinal afectado. Aún en nuestros días el diagnóstico se fundamenta en los hallazgos clínicos, radiológicos y laboratoriales, sin embargo, ninguno de ellos es preciso para determinar el tiempo quirúrgico ideal para el paciente. El objetivo del manejo quirúrgico es eliminar la zona de gangrena y preservar la mayor cantidad de intestino. El momento ideal para la intervención quirúrgica es al presentarse la gangrena pero antes de que ocurra la perforación, sin embargo, hasta hoy no existe un método altamente sensible para gangrena intestinal. Es por ello que surge la necesidad de establecer nuevas directrices que permitan mejores resultados en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento quirúrgico oportuno de los pacientes que padecen dicha enfermedad.

Justificación.

Las variaciones en el flujo sanguíneo intestinal son un factor influyente en la cascada de eventos que conducen a la isquemia, gangrena y necrosis de la pared intestinal en los pacientes con enterocolitis necrotizante. Nuestro centro hospitalario alberga alrededor de 733 recién nacidos anualmente de los cuales 5.1% presentan diagnóstico de enterocolitis necrosante, con una mortalidad del 23.6%, por ello surge la necesidad de establecer nuevas rutas de diagnóstico. En el presente caso es a través de la observación del comportamiento del flujo sanguíneo a nivel de la arteria mesentérica superior por medio de la ecosonografía doppler que se pretende establecer parámetros de mayor precisión que permitan un abordaje mucho más oportuno.

Magnitud.

La enterocolitis se presenta en 0.3 a 2.4 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, en el 2% a 5% de todos los ingresos a UCIN y en el 5% a 10% de los lactantes de muy bajo peso al nacer. La mortalidad reportada es de 0 a 20% en pacientes con un peso mayor a 2500 gr, 10-50% en quienes pesan menos de 1500 gr, y hasta de 40 a 100% en prematuros con peso menor a 1000 gr.

Trascendencia.

Mejorar la supervivencia y pronóstico de los pacientes con enterocolitis necrosante a través del establecimiento de un abordaje oportuno que con la ayuda de una herramienta de fácil acceso como lo es la ecosonografía doppler, determine un momento mucho más preciso para la intervención quirúrgica.

Factibilidad.

El volumen de pacientes en un hospital de tercer nivel como el nuestro ofrece una muestra altamente significativa para proporcionar información suficiente para el estudio. Así mismo la institución ya cuenta con el personal capacitado y el equipo necesario para llevar a cabo el estudio con una alta sensibilidad.

Vulnerabilidad.

Patologías previas o coexistentes al cuadro de enterocolitis que de alguna manera por ellas mismas o sus tratamientos puedan interferir con el flujo de la arteria mesentérica.

Pregunta de investigación.

¿Cómo se comporta el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior en recién nacidos con enterocolitis necrosante comparado con recién nacidos sin enterocolitis necrosante?

Objetivo general.

Determinar el comportamiento del flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior en recién nacidos con enterocolitis necrosante comparado con recién nacidos sin enterocolitis necrosante.

Objetivos específicos.

- Registrar la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica final en la arteria mesentérica superior y tronco celiaco en recién nacidos prematuros con enterocolitis necrosante.
- Registrar la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica final en la arteria mesentérica superior y tronco celiaco en recién nacidos prematuros sin enterocolitis necrosante.
- Comparar la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica final de la arteria mesentérica superior y tronco celiaco en recién nacidos con enterocolitis necrosante y recién nacidos prematuros sin enterocolitis necrosante, pareados por edad.

Hipótesis nula.

En pacientes con enterocolitis necrosante no se presenta un incremento en el flujo de la arteria mesentérica superior en respuesta a la isquemia del segmento intestinal afectado en comparación con los pacientes que no desarrollan la enfermedad.

Hipótesis alterna.

En pacientes con enterocolitis necrosante se presenta un incremento en el flujo de la arteria mesentérica superior en respuesta a la isquemia del segmento intestinal afectado, que no se presenta en los pacientes que no desarrollan la enfermedad.

Diseño del estudio.

a) Clasificación del estudio

Estudio analítico observacional de casos y controles.

b) Población de estudio

Pacientes recién nacidos del servicio de terapia intensiva y cunero fisiológico de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia CMNO.

c) Temporalidad

De Marzo a Diciembre del 2022.

d) Grupos

a. Grupo de estudio:

Recién nacidos con diagnóstico o sospecha de enterocolitis necrosante.

b. Grupo control:

Recién nacidos prematuros sin enterocolitis necrosante.

e) Variables

VARIABLE DEPENDIENTE:

Definición conceptual: Velocidad sistólica máxima de la arteria mesentérica superior y del tronco celíaco (S).

Velocidad diastólica final de la arteria mesentérica superior y del tronco celiaco (D).

Naturaleza: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Indicador: cm/seg.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Definición conceptual: Enterocolitis necrosante.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Indicador: Presente y ausente.

f) Cálculo del tamaño de muestra

- a. Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra:

$$n = \frac{N\sigma^2 Z_{\alpha}^2}{e^2(N-1) + \sigma^2 Z_{\alpha}^2}$$

- b. Media de los grupos
- i. Sano..... 68.4 m/s.
 - ii. Enfermos...119.0 m/s.
- c. Desviaciones estándar de los grupos
- i. Sano.....20.5 m/s.
 - ii. Enfermos....57.7 m/s.
- d. Constante considerada de 7.9, para una p de 0.05
- e. Tamaño de muestra calculado de 10 pacientes, más el 20% de margen por pérdida, 12 pacientes.

g) Criterios de inclusión para grupo de estudio:

- a. Recién nacido de cualquier edad hospitalizado en el servicio de terapia intensiva neonatal con sospecha o diagnóstico de enterocolitis necrosante.
- b. Datos clínicos, radiológicos y laboratoriales según clasificación modificada de Bell, que sugieran enterocolitis necrosante.
- c. Consentimiento informado firmado.
- d. Derechohabientes del IMSS.
- e. Manejados en los servicios de urgencias, terapia intensiva neonatal o terapia intermedia neonatal.

h) Criterios de inclusión para grupo control:

- a. Recién nacido hospitalizado en cunero fisiológico.
- b. Consentimiento informado firmado.
- c. Derechohabientes del IMSS.

- d. Manejados en los servicios de urgencias, terapia neonatal o terapia intermedia.

i) Criterios de no inclusión

- a. Malformaciones de pared intestinal como gastrosquisis, onfalocele o hernia umbilical.
- b. Alteraciones a nivel intestinal, tipo malrotación o atresia.
- c. Tumorações o masas intraabdominales.
- d. Hernia diafragmática.
- e. Cardiopatías complejas.

j) Criterios de exclusión

- a. Perforación intestinal por otra etiología demostrable.
- b. Muerte del paciente antes de terminar su estudio.

k) Material

- a. Se tomarán datos con ultrasonido Toshiba, modelo Xario XG con traductor lineal de alta frecuencia de 8 mHz.

l) Metodología para toma del registro ultrasonográfico

- a. Abordaje a nivel del epigástrico en modo B, así como Doppler color, Doppler pulsado y angiodoppler en algunos casos.
- b. Valoración de arteria mesentérica superior al igual que del tronco celiaco; en plano axial y coronal a unos milímetros de su nacimiento en la aorta.
- c. Valoración de la velocidad sistólica máxima así como velocidad diastólica final.
- d. Se tomarán como espectros óptimos el trazo de cada arteria que contenga por lo menos 3 ondas consecutivas.
- e. El total de tiempo de valoración Doppler no deberá exceder 10 minutos y el total de la examinación no deberá exceder 20

minutos por paciente.

- f. En pacientes no cooperadores se considerará apoyo anestésico, previo consentimiento escrito y firmado por familiar.
- g. En el caso de los controles se realizará con el paciente con ayuno de 4 hrs.
- h. Pacientes con previo consentimiento informado.
- i. Los estudios serán realizados y evaluados por un médico radiólogo pediatra.

Aspectos éticos.

- Se realizará el estudio en pacientes neonatos, por no presentarse patología similar y comparable en pacientes de otro grupo etario.
- El ultrasonido hasta el momento no ha demostrado efectos teratógenos secundarios.
- Cuando la gravedad del paciente lo requiera se trasladará el aparato de ultrasonido hasta la cama del paciente.
- Los familiares tanto de los pacientes en estudio como de los controles deberán estar ampliamente informados de los riesgos implícitos en el traslado del paciente y la realización del ultrasonido, así como los beneficios y/o intención del mismo. Para lo cual se firmará una hoja de consentimiento.
- Este estudio se basa en lo establecido en los lineamientos Internacionales en la Declaración de Helsinki, Finlandia sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Asociación Médica Mundial.
- Se considera esta investigación con bajo riesgo ya que se realizará el ultrasonido Doppler, que es un método no invasivo de diagnóstico.
- Según lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se considera este estudio como estadio I de riesgo.
- Los resultados únicamente serán con fines de investigación. Se respetará el

deseo de participación en el estudio sin que esto modifique el tratamiento de los pacientes. Se guardará confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes.

- El protocolo fue sometido a revisión del Comité Local de Investigación en salud (CLIS 1302) de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente para su autorización.

Análisis estadístico.

- Para el análisis descriptivo se utilizará frecuencias y porcentajes para variables cualitativas categóricas y ordinales.
- Para variables cuantitativas se realizará mediante medias y desviaciones estándar cuando la curva de los datos sea simétrica, o bien con medianas y rangos cuando esta curva no sea simétrica.
- Las características de distribución de normalidad de la curva de las variables cuantitativas se llevará a cabo a través de la prueba de Kolmogorov- Smirnov.
- Para análisis inferencial se utilizará χ^2 para evaluar diferencia de proporciones.
- Para análisis de datos cuantitativos se utilizará la prueba t de Student para la comparación de medias en caso de distribución normal o bien la prueba U de Mann Whitney para comparar medianas en caso de distribución no simétrica de los datos.
- Se considerará significancia estadística a una $p < 0.05$.
- Los datos recabados serán capturados en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 17.0.

Desarrollo del estudio.

Recursos materiales:

- a. Ultrasonido Toshiba, modelo Xario XG con traductor lineal de alta frecuencia de 8 mHz.

Recursos humanos:

- a. Médico radiólogo pediatra, quien realizará las mediciones con ultrasonido.
- b. Médico residente de Cirugía Pediátrica, quien tomara los datos.

Recursos financieros:

- a. Proporcionados por el investigador.

ANEXO 1: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	MAR 2022	ABR 2022	MAY 2022	JUN 2022	JUL 2022	AGO 2022	SEP 2022	OCT 2022	NOV 2022	DIC 2023	ENE 2023
AUTORIZACIÓN DEL PROYECTO											
REALIZACIÓN DEL ESTUDIO											
RECOLECCIÓN DE DATOS											
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS											
ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL											
PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS											
ENVÍO DEL MANUSCRITO A PUBLICACIÓN											

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOJA DE REGISTRO Y RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

"FLUJO DE LA ARTERIA MENTERICA SUPERIOR POR ULTRASONOGRAFIA DOPPLER EN RECIEN NACIDOS CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE COMPARADO CON RECIEN NACIDOS SIN ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE"

I. DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE: _____
 AFILIACION: _____
 DIAS DE EDAD: _____
 LUGAR DE NACIMIENTO: _____
 UNIDAD QUE ENVIA: _____

II. DATOS PRENATALES

EDAD MATERNA: _____ GESTA: _____
 INFECCIONES MATERNAS: _____
 PATOLOGIA MATERNA: _____
 TOXICOMANIAS: _____

III. DATOS PERINATALES

FECHA DE NACIMIENTO: _____ HORA: _____
 EDAD GESTACIONAL: _____ EDAD CORREGIDA: _____
 TIPO DE PARTO: _____ MOTIVO: _____
 LIQUIDO AMNIOTICO: _____ APGAR _____ SA _____
 DATOS DE SUFRIMIENTO FETAL: _____
 SOMATOMETRIA:
 PC: PA: TALLA: PESO: PIE:

PATOLOGIA VENTILATORIA: _____
 MANEJO: _____
 TIPO DE VENTILACION: _____ DIAS: _____
 CATETERER UMBILICAL: _____ DIAS: _____
 USO DE AMINAS: _____ TIPO: _____
 DIAS: _____ F. DE TERMINO: _____
 INFECCIONES: _____
 MANEJO ANTIMICROBIANO: _____
 OTRAS PATOLOGIAS: _____

IV. CUADRO DE ECN

FECHA DE DX: _____
 ESTADIO: _____
 DATOS CLINICOS: _____
 DATOS LABORATORIALES: _____
 DATOS RADIOLOGICOS: _____

V. ULTRASONIDO

	VELOCIDAD SISTOLICA MAXIMA	VELOCIDAD DIASTOLICA FINAL	VELOCIDAD MEDIA	VELOCIDAD MEDIA PROMEDIADA EN EL TIEMPO	INDICE DE RESISTENCIA	INDICE DE PULSATILIDAD
AMS						
TC						

COMENTARIOS:

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N.O.

HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

Nombre del paciente _____

Numero de filiación _____

Nombre del representante legal _____

He sido informado(a) por el médico y/o personal del hospital, ampliamente y con lenguaje claro y sencillo, sobre los posibles riesgos, complicaciones y efectos, así como los beneficios a los que mi paciente se expondrá al realizarse ULTRASONIDO ABDOMINAL DOPPLER, para la medición del flujo en la arteria mesentérica superior y la irrigación de asas intestinales, así como el riesgo derivado del traslado (incluyendo riesgo a caídas), al área donde será llevado a cabo.

De igual forma se me ha explicado que todo acto médico, diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no, lleva implícito una serie de complicaciones, mayores o menores, a veces potencialmente serias, incluyendo riesgo de mortalidad o pérdida de la función de un órgano y que pueden requerir tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos.

Expreso mi libre voluntad para autorizar al que se realice el estudio antes mencionado y su traslado al área en la cual se realizará. Así como la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto médico realizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

CONSIENTO

El que sean realizados los procedimientos de diagnóstico que me fueron explicados y que me doy por enterado(a), en mi declaración, y autorizo al Instituto Mexicano del Seguro Social a realizar los procedimientos necesarios en caso de surgir una urgencia.

Del mismo modo me reservo expresamente el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el y/o los procedimientos objetos de este documento se lleven a cabo.

Guadalajara, Jal. A los ____ días del mes de _____ de 202 ____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO
TRATANTE

Matrícula _____

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OTORGA
EL CONSENTIMIENTO

Identificación _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Identificación _____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Identificación _____

RESULTADOS.

Características demográficas. Grupo experimental.



N=10



Media= 15.9

Del total de 10 pacientes del grupo control, 4 pacientes pertenecían al sexo masculino y 6 pertenecían al sexo femenino. La edad postnatal medida en días presentó una media de 15.9 días.

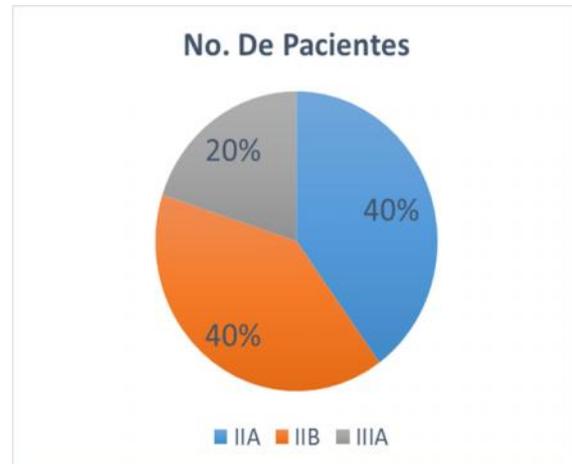
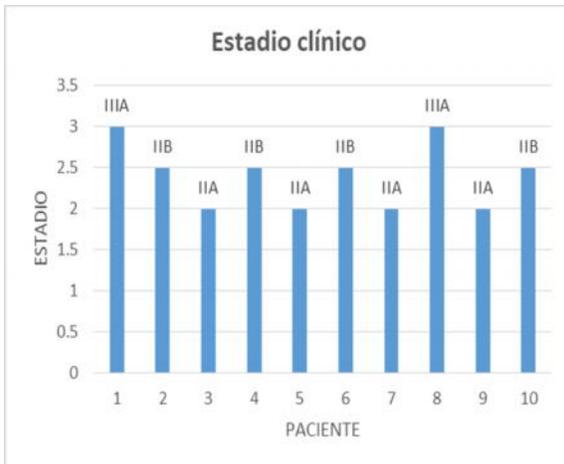


Media= 29.6

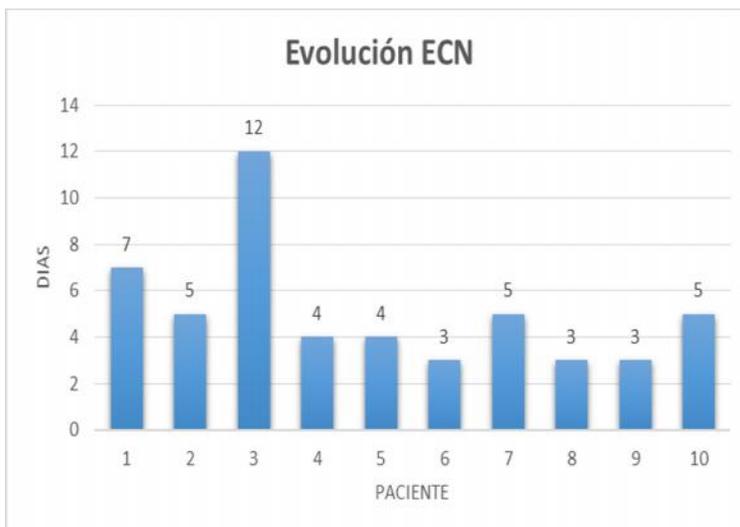


Media= 31.85

En cuanto a las edades gestacionales del grupo control, se tiene una media de 29.6 sdg para la edad gestacional al momento del nacimiento calculada por método de Ballard; y una media de 31.85 sdg para la edad gestacional corregida al momento de la realización del US Doppler.



Tomando en cuenta la clasificación de Bell modificada por Kliegman/Walsh para enterocolitis necrosante, 4 pacientes (40%) se encontraron en el estadio IIA, 4 (40%) en el estadio IIB y solo 2 pacientes (20%) se encontraron en el estadio IIIA, todo lo anterior al momento de la realización del estudio de US Doppler.



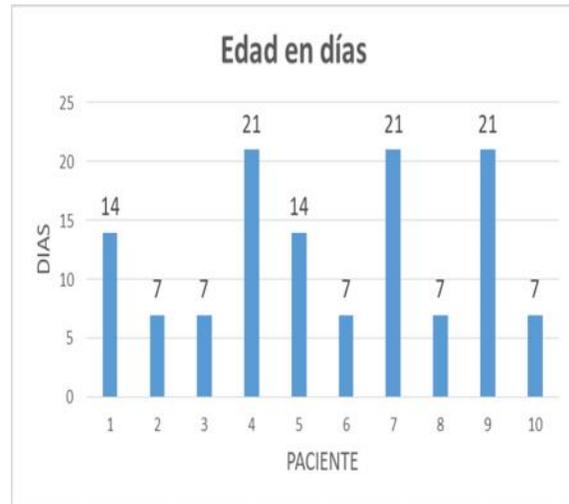
Media= 5.1

Referente al tiempo de evolución del padecimiento, desde el diagnóstico de ECN hasta la ejecución del US Doppler, la mayoría de los pacientes presentaba evoluciones por debajo de una semana. Solo dos pacientes presentaron evoluciones de 7 y 12 días respectivamente, obteniendo una media de 5.1 días.

Características demográficas. Grupo control.



N= 10

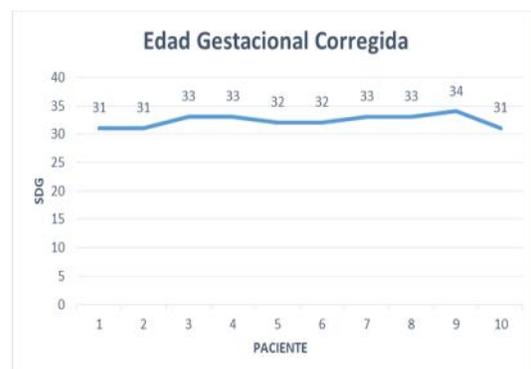


Media= 12.6

En relación al grupo control del total de los 10 pacientes enrolados, 8 pertenecían al sexo femenino y 2 pertenecían al sexo masculino. La edad postnatal, medida en días, arrojó una media para el grupo control de 12.6 días.



Media= 30.5



Media= 32.3

Para el caso de las edades gestacionales del grupo control tenemos una media de 30.5 para la edad gestacional al nacimiento, calculada por método de Ballard; y de 32.3 sdg para la edad gestacional corregida al momento del US doppler.

Características demográficas. Análisis estadístico.

Variable	Grupos	N	Media	Desviación Estándar	P
Edad gestacional	Control	10	30.5	1.506	0.76
	Experimental	10	29.6	3.169	
Edad gestacional corregida	Control	10	32.3	1.841	0.66
	Experimental	10	31.85	3.577	
Edad en días	Control	10	12.6	6.433	0.31
	Experimental	10	15.9	7.651	

Comparando las características demográficas de nuestro grupo experimental y grupo control constatamos que las diferencias en cuanto a las medias para cada parámetro no presentan significancia estadística, por lo que concluimos que en cuanto a edad gestacional y días de vida extrauterina, nuestros grupos son homogéneos y perfectamente comparables.

Mediciones ultrasonográficas. Grupo experimental.



Media=76.7



Media=15.79

Respecto de la arteria mesentérica superior (AMS), se registraron en nuestro grupo experimental medias para la velocidad sistólica máxima (S) y velocidad diastólica final (D) de 76.7 cm/seg y de 15.79 cm/seg, respectivamente. El valor más alto que se registró para S fue de 152.9 cm/seg, mientras que el más bajo fue de 30.9 cm/seg. Para el caso de D los mismos valores fueron de 29.1 cm/seg y 6.7 cm/seg respectivamente.



Media=82.61



Media= 18.27

Por otro lado, en las mediciones del tronco celiaco (TC), se registró una media de 82.61 cm/seg para S y una media de 18.27 cm/seg para D. Siendo los valores extremos de 105.1 cm/seg y 25.7 cm/seg para S; y de 28.3 cm/seg y 4.6 cm/seg para D.

Mediciones ultrasonográficas. Grupo control.



Media= 54.19



Media=10.58

Pasando a nuestro grupo control y comenzando con la AMS, nos encontramos con una media para S de 54.19 cm/seg y para D de 10.58 cm/seg. Los valores extremos para S fueron de 70.3 cm/seg y 39.2 cm/seg; y para D 15.5 cm/seg y 5.3 cm/seg.



Media=43.98



Media= 8.26

Por último, las mediciones llevadas a cabo a nivel del TC en los pacientes de nuestro grupo control tuvieron como valor máximo y mínimo para S, 68.1 cm/seg y 23.2 cm/seg; y para D, 12.4 cm/seg y 4.3 cm/seg, respectivamente. Se obtuvo una media para S de 43.98 cm/seg y para D de 8.26 cm/seg.

Mediciones ultrasonográficas. Análisis estadístico.

Variable	Grupos	N	Media	Desviación Estándar	P
AMS Vel. Sist. Máx.	Control	10	54.19	9.575	0.07
	Experimental	10	76.7	34.126	
AMS Vel. Dias. Fin.	Control	10	10.58	3.112	0.002
	Experimental	10	15.79	8.231	
TC Vel. Sist. Máx.	Control	10	43.98	14.968	0.001
	Experimental	10	82.61	27.289	
TC Vel. Dias. Fin.	Control	10	8.26	2.966	0.001
	Experimental	10	18.27	7.676	

La comparación estadística de los resultados de las mediciones ultrasonográficas por doppler ponen de manifiesto, que tanto para el caso de la AMS como del TC, ambos parámetros de flujometría, S y D, muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control. El único parámetro que no alcanzó la significancia estadística previamente establecida como punto de corte, fue la velocidad sistólica máxima (S) para la arteria mesentérica superior (AMS). No obstante el rango fue de tan solo 2 centésimas. Para el resto de los parámetros los valores de P se situaron por debajo de 0.05.

DISCUSIÓN.

Como se demuestra en nuestro estudio, nuestro grupo experimental y grupo control presentan características homogéneas tanto en edad gestacional como en días de vida extrauterina. Dado que los cambios fisiológicos que se presentan en el flujo sanguíneo intestinal durante el primer mes de vida, son principalmente dependientes tanto del grado de prematuridad como de la edad postnatal, los valores de referencia normales de los parámetros flujométricos, tanto para nuestros pacientes del grupo experimental como del grupo control, son perfectamente análogos. Dicho factor por tanto, no debería influir en las mediciones obtenidas, por lo que la comparación entre ambos grupos es perfectamente plausible.

De entre los parámetros usados convencionalmente para el estudio de la dinámica vascular por flujometría Doppler, los que mejor se adecúan para la evaluación del patrón de resistencia y flujo vascular son la velocidad sistólica máxima: S, así como la velocidad diastólica final: D.

En nuestro estudio llevamos a cabo la medición de ambos parámetros ultrasonográficos tanto para el caso de la arteria mesentérica superior (AMS) como para el tronco celíaco (TC). En ambos vasos fue posible demostrar tanto una S como una D incrementadas en pacientes con ECN establecida, comparada con pacientes sin la enfermedad y pareados en edad. Para todos los parámetros, excepto para S en la AMS se alcanzó la significancia estadística establecida como objetivo.

Lo anterior en su conjunto demuestra que en aquellos pacientes con ECN establecida, se presenta un incremento en el flujo sanguíneo tanto a nivel de la arteria mesentérica superior como a nivel del tronco celíaco, lo cual avalaría el modelo propuesto en estudios anteriores, según el cual, el flujo sanguíneo a nivel de estos vasos pudiera presentar un patrón bifásico en aquellos pacientes que desarrollan la enfermedad, con un patrón inicial de alta resistencia y bajo flujo, seguido de un patrón ulterior de baja resistencia y alto flujo.

Como bien es sabido, el curso clínico de la ECN se caracteriza por un desequilibrio entre los mediadores antiinflamatorios y los proinflamatorios, estableciéndose un predominio de estos últimos. El patrón de baja resistencia y alto flujo vascular intestinal que ha sido posible demostrar en nuestro estudio, se entiende por tanto, como un proceso fisiopatológico que responde a dicho perfil proinflamatorio propio de la enfermedad en estadio clínico.

CONCLUSIONES.

La mayor ventaja de la ecografía abdominal en ECN es que se trata de una prueba en tiempo real, da imágenes directas sobre las estructuras abdominales en particular del intestino, vasos y fluidos de la cavidad peritoneal. La imagen Doppler color ayuda a determinar la presencia o ausencia de perfusión de la pared intestinal, lo cual sería de gran ayuda en una patología con un comportamiento crítico y nos permitiría un diagnóstico precoz para establecer un tratamiento médico o quirúrgico oportuno. La ausencia de flujo se considera cuando no existe una señal Doppler color sobre la pared intestinal correlacionándose con necrosis transmural. Finalmente la asociación de sobrevida desfavorable se observa en pacientes que presentan incremento en la ecogenicidad de la pared, ausencia de la perfusión intestinal, gas venoso portal, engrosamiento o edema de la pared intestinal, líquido libre con ecos, y gas intramural.

Por todo lo anterior, en los últimos años el US abdominal ha ganado cada vez mayor preponderancia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con ECN, complementando al estudio de imagen que por décadas había representado la principal herramienta diagnóstica de gabinete para dicha enfermedad, a saber, la placa simple de abdomen. Hasta épocas recientes, las principales ventajas que el US ofrecía frente a la placa simple de abdomen, se dividían en dos vertientes principales: por un lado, como ya se mencionó, la posibilidad de una evaluación morfológica mucho más certera para apoyar el proceso diagnóstico de ECN; y por el otro, la evaluación por medio de flujometría del riesgo de desarrollar la enfermedad de aquellos pacientes prematuros y de muy bajo peso al nacer, en quienes el padecimiento es especialmente prevalente. Es justamente en este grupo de pacientes, en los que estudios previos han demostrado la asociación entre un patrón de flujometría perinatal de alta resistencia y bajo flujo sanguíneo intestinal y la dificultad para el inicio de la vía oral, así como un riesgo incrementado para desarrollar ECN. Hasta el momento no obstante, la flujometría en pacientes con enfermedad establecida, ha sido solo parcialmente estudiada, teniendo como principal modelo, aquel que describe un patrón bifásico del flujo sanguíneo intestinal; con un patrón de alta resistencia y bajo flujo sanguíneo inicial en el estadio subclínico y un patrón de baja resistencia y alto flujo sanguíneo posterior, en el estadio clínico.

Nuestro estudio nos permite no obstante concluir, que la flujometría doppler además de permitir la determinación del riesgo de padecer ECN, es igualmente valiosa tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad; toda vez que hemos demostrado la existencia de una asociación entre una resistencia vascular disminuida con un flujo arterial intestinal incrementado y la presencia de la patología. Estudios posteriores con una muestra mucho más amplia, deberán estar en posibilidades de establecer si hay o no relación entre el estadio de la enfermedad y el grado de elevación del flujo arterial intestinal; y en caso afirmativo, determinar la naturaleza de dicha relación. Esto último de especial relevancia quirúrgica, dado que si se logra demostrar una relación directa entre el grado de elevación del flujo sanguíneo intestinal y el estadio clínico de la

enfermedad, la ultrasonografía Doppler de la AMS se podría afianzar además, como un estudio objetivo de gran utilidad para una estadificación mucho más precisa, que nos permita establecer de manera más certera el momento ideal de la intervención quirúrgica, misma que hasta el momento, depende de parámetros tanto clínicos como paraclínicos no específicos.

Tomando en cuenta todo lo anterior, las principales aplicaciones diagnósticas y terapéuticas que nuestro estudio nos permite proponer, son por un lado, la realización del estudio flujométrico a manera de cribaje en todos aquellos pacientes recién nacidos prematuros y con muy bajo peso al nacer, de manera de identificar a aquellos que se encuentren en mayor riesgo tanto para experimentar un inicio difícil de la vía oral, como para desarrollar ECN, es decir, todos aquellos que presenten durante el primer día de VEU un patrón de alta resistencia y bajo flujo vascular. En estos últimos cabrá entonces implementar una estrategia mucho más conservadora para el inicio de la vía oral. Por otro lado, en aquellos pacientes con signos clínicos sugestivos o incluso francos de ECN, el US Doppler podrá ser utilizado tanto para el apoyo diagnóstico de la enfermedad, así como para su seguimiento y monitorización, pudiéndose establecer como propuesta, una monitorización ultrasonográfica seriada, cada 6 a 8 hrs, justo como hasta el momento se lleva a cabo la monitorización radiográfica de esta enfermedad por medio de la placa simple de abdomen.

Por último, tanto el presente estudio, como aquellos que posteriormente de él se deriven, servirán para el establecimiento de mejores protocolos institucionales para la aplicación de este valioso recurso, dado que hasta el momento las mediciones han sido llevadas a cabo por un solo radiólogo pediatra, y las políticas interhospitalarias actuales, hacen casi imperativo que el paciente sea trasladado al gabinete de imagen para que el estudio sea efectuado. Las propuestas que a este respecto nos aventuramos a realizar, son por un lado, la autorización del uso de los US portátiles que tanto en el Hospital de Pediatría como en el Hospital de Ginec Obstetricia se encuentran en existencia, de forma que sea posible llevar a cabo el estudio en la cama de aquellos pacientes que se encuentren con inestabilidad hemodinámica severa, en los cuales el riesgo que implica el solo traslado, es especialmente alto. Y por otro lado, sugerimos la implementación de un programa de entrenamiento imagenológico básico para aquellos profesionales implicados en el manejo de este tipo de pacientes, a saber, Neonatólogos y Cirujanos Pediatras. Esto último en analogía a lo que en unidades del primer mundo se tiene ya establecido como estándar para el diagnóstico inicial de patologías tales como el abdomen agudo o traumatismos abdominales cerrados, en los que son los propios cirujanos generales, quienes por medio del uso de una herramienta de diagnóstico inocua como lo es el US abdominal FAST, están en condiciones de obtener información paraclínica de extrema utilidad para la toma de decisiones terapéuticas iniciales. De esta manera para el caso de la ECN se facilitaría en grado sumo, tanto el diagnóstico inicial como la monitorización ultrasonográfica de la enfermedad, que previamente hemos establecido como propuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1 John.P Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark. Manual de Neonatología. 6a Edición. Wolters Kluwer. 2009; 600-607
- 2 Tricia Lacy Gomella. Neonatología. 5a Edición. Panamericana. 2006; 539-544
- 3 Arnol G. Coran, et all. Pediatric Surgery. 7a Ed. Elsevier. 2012; 1187-1208
- 4 George W. Halcomb III, J. Patrick Murphy. Ashcraft's Pediatric Surgery. 5a ed. Elsevier. 2010; 439-455
- 5 Niyaz. A, Buche, M.D, Mushtaq Ahmad, M.D, Syed Wajid Ali, M.D, Qazi Iqbal Ahmad M.D, Charoo Bashir M.D, Masood-Ud-Hassan, M.D. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: a Clinical Study and Outcome. JK-Practitioner. 2001; 8(4):237-239.
- 6 Bhatt AB, Tank PD, Barmade KB, Damania KR. Abnormal Doppler Flow Velocimetry in the Growth Restricted Foetus as a Predictor for Necrotising Enterocolitis. Journal of Postgraduate Medicine. 2002; 48(3):182-185.
- 7 Dilek Dilli, Suna Oguz, Reyhan Erol, Hülya Özkan-Ulu, Hüseyin Dumanli, Ugur Dilmen. Does Abdominal Sonography Provide Additional Information over Abdominal Plain Radiography for Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Neonates?. Pediatr Surg Int. 2011; 27:321-327.
- 8 Monika Czarnecka, Janusz Gadzinowski. The Values of Mesenteric and Celiac Arterial Blood Flow Parameters in Healthy Preterm Newborns. Archives of Perinatal Medicine. 2011; 17(1):37-40.
- 9 Bauzá López, Guillermo; Trinchet Soler, C. Rafael; Lahaba Liquí, Natividad; Salcedo Frómata, Leandro; Carmenate González, Norma; Rodríguez Alarcón, Juan Daniel. Enterocolitis Necrotizante. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos, Medisur. 2005; 3(5):41-46.
- 10 R. C. Coombs; Et Al. Abnormal Gut Flow Velocities in Neonates at Risk of Necrotising Enterocolitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1992; 15(1):13-19.
- 11 Andre N. Gay, David A. Lazar, Barbara Stoll, Bindi Naik-Nathuria, Oren P. Mushin, Manuel A. Rodriguez, Doug G. Burrin, Oluyinka O. Olutoye. Near-infrared Spectroscopy Measurement of Abdominal Tissue Oxigenation is a Useful Indicator of Intestinal Blood Flow and Necrotizing Enterocolitis in Premature Piglets. Journal of Pediatric Surgery. 2011; 46; 1034-1040.
- 12 Eva Robel-Tilling, Matthias Knüpfer, Ferdinand Pulzer, Christoph Vogtmann. Blood Flow Parameters of the Superior Mesenteric Artery as an Early Predictor of Intestinal Dismotility in Preterm Infants. Pediatr Radiol. 2004; 34:958-962.
- 13 S T Kempley, H R Gamsu. Superior Mesenteric Artery Blood Flow Velocity in Necrotising Enterocolitis. Archives of Disease in Childhood. 1992; 67:793-796.
- 14 Kenichi Maruyama, Takenobu Koizumi, Takeshi Tomomasa, Akihiro Morikawa. Intestinal Blood-Flow Velocity in Uncomplicated Preterm Infants During the Early Neonatal Period. Pediatr Radiol. 1999; 29:472-477.
- 15 B. Gellén, J. Kovács, L. Németh, P. Németh, J. Vágvölgyi, F. Bari, P. Megyeri, S. Pintér, P. Temesvári, M. A. Deli, M. Vecsernyés, Z. Szilvássy, M. Koltai, C.S. Abrahám. Vascular Changes Play a Role in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in Asphyxiated Newborn Pigs. Pediatr Surg Int. 2003; 19: 380-384.
- 16 K. -H. Deeg, T. Rupprecht, E. Schmid. Doppler Sonographic Detection of Increased Flow Velocities in the Celiac Trunk and Superior Mesenteric Artery in

- Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 1993; 23(8):578-582.
- 17 Christina Hoecker, MD; Mathias Nelle, MD; Johannes Poeschl, MD; Bernd Beedgen, MD; and Otwin Linderkamp, MD. Caffeine Impairs Cerebral and Intestinal Blood Flow Velocity in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2002; 109 (5): 784-787.
- 18 Manogura AC, Turan O, Kush ML, et al. Predictors of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Growth-Restricted Neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:838.e1-638.e5.
- 19 Korszun, et al. Fetal Superior Mesenteric Artery Blood Flow Velocimetry in Normal and High-Risk Pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2002; 30:235-241.
- 20 Edile M. Murdoch, Ajay K. Sinha, Shanti T. Shanmugalingam, Gordon C.S. Smith and Stephen T. Kempley. Doppler Flow Velocimetry in the Superior Mesenteric Artery on the First Day of Life in Preterm Infants and the Risk of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics.* 2006; 118(5):1999-2003.
- 21 R. Lawrence Moss, et al. Laparotomy Versus Peritoneal Drainage for Necrotizing Enterocolitis and Perforation. *N Engl J Med.* 2006; 354:2225-2234.
- 22 Reuwen Achiron, MD. Raoul Orvieto, MD. Shlomo Lipitz, MD. Simcha Yael, MD. Zeev Rotstein, MD. Superior Mesenteric Artery Blood Flow Velocimetry: Cross-Sectional Doppler Sonographic Study in Normal Fetuses. *J Ultrasound Med.* 1998; 17:769-773.
- 23 Whitehouse, et al. Mesenteric Nitric Oxide and Superoxide Production in Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Surgical Reserch.* 2010; 161(1):1-8.
- 24 Faingold, et al. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology.* 2005; 235(2): 587-594.
- 25 Amuchou S Soraisham, Davis Elliott and Harish Amin. Effect of Single Loading Dose of Intravenous Caffeine Infusion on Superior Mesenteric Arteric Blood Flow Velocities in Preterm Infants. *Journal of Pediatrics and Child Health.* 2008; 44:119-121.
- 26 R. Bora, K. Mukhopadhyay, A. K. Saxena, V. Jain, and A. Narang. Prediction of Feed Intolerance and Necrotizing Enterocolitis in Neonates with Absent end Diastolic Flow in Umbilical Artery and the Correlation of Fedd Intolerance with Postnatal Superior Mesenteric Artery Flow. *The Journal of Mternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2009; 22(11):1092-1096.
- 27 Josef Neu, M.D, W. Allan Walker, M.D. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011; 364:255-264.
- 28 F.J. Weir, K. Fong, M.L Ryan, T. Myhr, A. Ohlsson. Superior Mesenteric Artery and Renal Artery Blood Flow Velocity Measurements in Neonates: Technique and Interobserver reliability. *Pediatr Radiol.* 1995; 25:145-148.
- 29 Patrizia Papacci, Carmen Giannantonio, Francesco Cota, Caterina Latella, Carla Maria Semeraro, Maria Fioretti, Mikael Ghennet Tesfagabir, Costantino Romagnoli. Neonatal Colour Doppler Ultrasound Study: Normal Values of Abdominal Blood Flow Velocities en the Neonate During the First Month of Life. *Pediatr Radiol.* 2009; 39:328-335.
- 30 T. Havranek, Z. Thompson, JD Carver. Factors that Influence Mesenteric Artery Blood Flow Velocity in Newborn Preterm Infants. *Journal of Perinatology.* 2006;

26:493-497.

31 J. Hartung, K. D. Kalache, C. Heyna, K. S Heling, M. Kuhlig, R. Wauer, R. Bollmann, R. Chaoui. Outcome of 60 Neonates who Had ARED Flow Prenatally Compared with a Matched Control Group of Appropriate-For-Gestational Age Preterm Neonates. *Ultrasound bstet Gynecol.* 2005; 25:566-572.

32 A. A. Baschat, U. Gembruch, I. Reiss, L. Gortner, C. P. Weiner, C. R. Harman. Relationship Between Arterial and Venous Doppler and Perinatal Outcome in Fetal Growth Restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 200; 16:407-413.

33 Ann M. Kosloske, M.D. Surgery of Necrotizing Enterocolitis. *World J. Surg.* 1985; 9:277-284.

34 Carmen Solange Badaro-Marques, Lucy Duailibi Casanova, Carlos Aranha, Conceicao A M Segre. Dopplervelocimetria de Arteria Mesenterica Superior em Recem Nascidos a Termo. *Acta Cir. Bras.* 2002; 17(5): 299-311.

35 Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al: Feeding strategies for premature infants: Randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999; 103:434

36 Kliegman RM, Fanaroff AA: Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984;3 10: 1093

37 Jones MK, Tomikawa M, Mohajer B, et al: Gastrointestinal mucosal regeneration: Role of growth factors. *Front Biosci* 1999;4:D303.

38 Juul SE: Erythropoietin in the neonate. *Curr Probl Pediatr* 1999;29: 129.

39 Marty C, Misset B, Tamian F, et al: Circulating interleukin-8 concentration in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673.

40 Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, et al: Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105.

41 Qu XW, Rozenfeld RA, Huang W, et al: Roles of nitric oxide synthases in platelet-activating factor-induced intestinal necrosis in rats. *Crit Care Med* 1999;27:356

42 Kumral A, Baskin H, Duman N, et al: Erythropoietin protects against necrotizing enterocolitis of newborn rats by the inhibiting nitric oxide formation. *Biol Neonate* 2003; 84:235.

43 Williams CS, Dubois RN: Prostaglandin endoperoxide synthase: Why two isoforms? *Am J Physiol* 1996;270:G393

44 Hamosh M.: Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:69-86.

45 Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.

Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

46 Bates M.D.: Development of the enteric nervous system. *Clin Perinatol* 2002; 29:97-114.

47 Wells C.L., Maddaus M.A., Simmons R.L.: Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988; 10:958-979.

48 Leaphart C.L., Cavallo J., Gribar S.C., et al: A critical role for TLR4 in the

pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol* 2007; 179:4808-4820.

49 Maria Carolina Castagnaro, Julio López Mañán, Adan Miriam Góngora, Mey Ling Nishihara Hun. Radiografía directa de abdomen y correlacion clínica en la enterocolitis necrotizante. *RAR*. 2009; 73:1

50 Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L.: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453:620-625

51 Rowe M.I., Reblock K.K., Kurkchubasche A.G., Healey P.J.: Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994; 29:987-990.discussion 990–991

52 Kanto Jr W.P., Hunter J.E., Stoll B.J.: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:335-346.

53 Chandler J.C., Hebra A.: Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9:63-72

54 Tepas 3rd J.J., Sharma R., Leaphart C.L., et al: Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg* 2010; 45:310-313.discussion 313–314

55 Kenton A.B., O'Donovan D., Cass D.L., et al: Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005; 25:14-20.

56 Patricia W. Lin, Barbara Stoll. Necrotising Enterocolitis. *TheLancet*. 2006; 368:1271-1283.

57 Daneman A., Woodward S., de Silva M.: The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol* 1978; 7:70-77.

58 Dordelmann M., Rau G.A., Bartels D., et al: Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F183-F187

59 Buonomo C.: The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999; 37:1187-1198.

60 Epelman M., Daneman A., Navarro O.M., et al: Necrotizing enterocolitis: Review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27:285-305.

61 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

62 Bacterial DNA Content in the Intestinal Wall from Infants with Necrotizing Enterocolitis

Brian T. Bucher, Lucas A. McDuffie, Nurmohammad Shaikh, Phillip I. Tarr, Barbara B. Warner, Aaron Hamvas, Francis V. White, Christopher R. Erwin, Brad W. Warner

J Pediatr Surg. Author manuscript; available in PMC 2012 June 1.

Published in final edited form as: *J Pediatr Surg*. 2011 June; 46(6): 1029–1033. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.02

63 Hunter C.J., Upperman J.S., Ford H.R., Camerini V.: Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008; 63:117-123

64 Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion

- Phillip Gordon, Robert Christensen, Jörn-Hendrik Weitkamp, Akhil Maheshwari
EJ Neonatol Res. Author manuscript; available in PMC 2013 May 29.
Published in final edited form as: EJ Neonatol Res. 2012; 2(4): 145–172
- 65 Scheifele D.W., Ginter G.L., Olsen E., et al: Comparison of two antibiotic regimens for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20:421-429.
- 66 Kosloske A.M.: Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994; 29:663-666.
- 67 Fasoli L., Turi R.A., Spitz L., et al: Necrotizing enterocolitis: Extent of disease and surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1096-1099.
- 68 Kurkchubasche A.G., Smith S.D., Rowe M.I.: Portal venous air—an old sign and new operative indication for necrotizing enterocolitis (abstract). 38th BAPS Annual International Congress, 1991. Budapest
- 69 Pierro A., Hall N.: Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8:223-232.
- 70 Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom
C Rees, N Hall, S Eaton, A Pierro *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 March; 90(2): F152–F155. doi: 10.1136/adc.2004.051862PMCID: PMC1721850
- 71 Gavilanes A.W., Heinemen E., Herpers M.J., Blanco C.E.: Use of neonatal intensive care unit as a safe place for neonatal surgery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F51-F53.
- 72 Ade-Ajayi N., Kieley E., Drake D., et al: Resection and primary anastomosis in necrotizing enterocolitis. *J R Soc Med* 1996; 89:385-388.
- 73 Moore T.C.: Successful use of the “patch, drain, and wait” laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered “good angiogenesis” involved?. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:356-363.
- 74 Vaughan W.G., Grosfeld J.L., West K., et al: Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: The ‘clip and drop-back’ technique. *J Pediatr Surg* 1996; 31:542-545.
- 75 Martin L.W., Neblett W.W.: Early operation with intestinal diversion for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1981; 16:252-255.
- 76 Sugarman I.D., Kiely E.M.: Is there a role for high jejunostomy in the management of severe necrotising enterocolitis?. *Pediatr Surg Int* 2001; 17:122-124.
- 77 O'Connor A., Sawin R.S.: High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg* 1998; 133:875-880.
- 78 Donato Salas-Segura. La historia del uso del Efecto Doppler en medicina. *Acta Académica.* 2002; 209-211.
- 79 Ehrlich P.F., Sato T.T., Short B.L., Hartman G.E.: Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001; 67:752-756
- 80 Janik J.S., Ein S.H., Mancer K.: Intestinal stricture after necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1981; 16:438-443.
- 81 Ricketts R.R.: Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994; 21:365-387.
- 82 Sondheimer J.M., Sokol R.J., Narkewicz M.R., Tyson R.W.: Anastomotic

- ulceration: A late complication of ileocolonic anastomosis. *J Pediatr* 1995; 127:225-230
- 83 Hintz S.R., Kendrick D.E., Stoll B.J., et al: Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115:696-703
- 84 Healthy People 2000 : National Health Promotion and Disease Prevention Objective. Washington, DC, Department of Health and Human Services, 1991. (DHHS Publication (PHS) No. 21-59212:365)
- 85 Shah P.S., Kaufman D.A.: Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.CD006449
- 86 Israel E.J., Schriffin E.J., Carter E.A., et al: Prevention of necrotizing enterocolitis in the rat with prenatal cortisone. *Gastroenterology* 1990; 99:1333-1338.
- 87 Hanson L.A.: Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:42-46.
- 88 Deshpande G., Rao S., Patole S., Bulsara M.: Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125:921-930.
- 89 Sullivan P.B., Lewindon P.J., Cheng C., et al: Intestinal mucosa remodeling by recombinant human epidermal growth factor(1-48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2007; 42:462-469.
- 90 E, Hernandez-Andrade. Ecografía bidimensional (2D) y Doppler: principios físicos y aspectos prácticos de utilización. In: Gratacós E GR, Romero R, Nicolaidis K, Cabero L, editor. *Medicina Fetal*. Primera ed. Buenos Aires: Editorial Médica, Panamericana; 2007. p.32-33
- 91 Figueras F, Coll O, Eixarch E. y Grátacos E. Evaluacion del bienestar fetal: frecuencia cardíaca, perfil biofísico y Doppler. In: Grátacos E, Gómez R, Romero R, editor. *Medicina Fetal*. Primera ed. Buenos Aires; 2007. p 59-62
- 92 Quiroz Gutiérrez Fernando. *Tratado de anatomía humana*. 36a edición. Editorial Porrua. 1998. Tomo II, pag. 107-109
- 93 Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14(3):152-58.
- 94 Narváez-Sánchez R, Chuairé L, Sánchez MC, Bonilla J. Circulación intestinal: Su organización, control y papel del paciente crítico. *Colomb Med* 2004; 35(4):231-44.
- 95 Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(5):845-75, v.
- 96 Boccia D., Stolfi I., Lana S., Moro M.L.: Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: Epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr* 2001; 160:385-391.