



# Universidad de Oviedo

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO CURSO 2019-2020

## **ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN EL GRAN PREMATURO**

AUTORA: EUGENIA GARCÍA FERNÁNDEZ

TUTOR: GONZALO SOLÍS SÁNCHEZ

Mayo 2020

# ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	4
1.- Incidencia .....	4
2.- Patogénesis.....	5
2.1.- Colonización microbiana.....	5
2.2.-Aspectos inmunes e inmadurez intestinal.....	5
3.- Diagnóstico .....	6
4.- Manejo y tratamiento .....	7
5.- Complicaciones.....	8
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
1.- Descripción de la serie .....	10
1.1.- Antecedentes maternos y obstétricos.....	11
1.2.- Datos al nacimiento .....	14
1.3.- Enfermedades previas al diagnóstico .....	15
1.4.- Datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las ECN .....	17
2.- Factores asociados a mortalidad en nuestra serie.....	22
DISCUSIÓN .....	28
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33
ANEXOS.....	36

## RESUMEN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad intestinal neonatal infrecuente cuya frecuencia aumenta con la prematuridad.

**Objetivos:** Conocer la incidencia de ECN entre todos los recién nacidos del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y entre los menores de 32 semanas de edad gestacional. Describir su forma de presentación, su tratamiento y evolución. Estudiar posibles factores pronósticos de mortalidad.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de todos los casos atendidos en la Unidad de Neonatología del HUCA entre 01/01/2010 y 31/12/2018. Revisión de historias clínicas, creación de base de datos y análisis estadístico descriptivo, con estudio de variables relacionados con mortalidad.

**Resultados:** Se estudiaron 27 casos de ECN (10 varones y 17 mujeres), de los que 12 nacieron en el HUCA, lo que supone una incidencia de 0,58 casos por cada 1000 neonatos vivos y 2,64 por cien de los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. La media de edad al diagnóstico fue de 16 días. La clínica más frecuente fue distensión abdominal (88,9%), deterioro general (66,7%), intolerancia digestiva (37%) y sangre en heces (33%). El 63,0% de los pacientes (17 pacientes) recibieron tratamiento quirúrgico y la mortalidad fue del 37% (10 pacientes). La edad gestacional, el peso al nacimiento, la PCT elevada y la hipotensión arterial durante la evolución fueron factores relacionados de forma estadísticamente significativa con la mortalidad. En el análisis multivariante, solo la hipotensión y la elevación de la PCT permanecieron como factores independientes relacionados con el éxito.

**Conclusiones:** La ECN es una enfermedad infrecuente, muy relacionada con la prematuridad, que presenta una elevada tasa de complicaciones y de mortalidad.

## ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a rare neonatal intestinal disease whose frequency increases because of prematurity.

**Objectives:** To calculate the incidence of NEC among all newborns at the Central University Hospital of Asturias (HUCA) and among those under 32 weeks of gestational age. To describe its form of presentation, its treatment and evolution. To study possible prognostic factors of mortality.

**Materials and methods:** observational, descriptive and retrospective study of all cases attended in the Neonatal Unit of HUCA between 01/01/2010 and 12/31/2018. Review of the medical records, database creation and descriptive statistical analysis, with the study of the variables related to mortality.

**Results:** 27 cases of NEC (10 males and 17 females) were studied, 12 of which were born in HUCA, which supposes an incidence of 0.58 cases per 1000 live neonates and 2.64 percent of the premature infants under 32 weeks of gestational age. The mean age at diagnosis was 16 days. The most frequent symptoms were abdominal distention (88.9%), general deterioration (66.7%), feeding intolerance (37%) and bloody stool (33%). 63.0% of patients (17 patients) received surgical treatment and mortality was 37% (10 patients). Gestational age, birth weight, elevated PCT and hypotension during NEC evolution were statistically significant factors related to mortality. In the multivariate analysis, only hypotension and elevation of PCT remained as independent factors related to death.

**Conclusions:** NEC is an infrequent disease, closely related to prematurity, which has a high rate of complications and mortality.

## INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La prematuridad es uno de los problemas más importantes de la infancia, tanto por su frecuencia (7-8% de los recién nacidos en Asturias), como por la patología que presenta durante el periodo neonatal y las posibles repercusiones a medio y largo plazo que puede conllevar. Consideramos que un bebé es prematuro cuando nace antes de que se cumplan las 37 semanas de gestación.

La enterocolitis necrotizante neonatal (ECN) es uno de los problemas más graves que afectan al prematuro y ha sido motivo de estudio y publicación en numerosas ocasiones, de forma que su conocimiento ha ido creciendo progresivamente a lo largo de las últimas décadas. Estudios realizados en los años 50 hablaban de niños a término o prematuros tardíos que fallecían en las primeras semanas de vida a causa de una necrosis intestinal, cuya etiología no estaba clara. Más tarde, en los años 60 y 70, las unidades de Neonatología fueron mejorando, consiguiendo supervivencias cada vez más elevadas en grandes prematuros, lo que trajo consigo un mayor número de casos de ECN. (1)

La ECN es una patología intestinal inflamatoria cuya etiología exacta es aún desconocida. Se cree que esta inflamación está propiciada por la inmadurez intestinal, la colonización bacteriana y una respuesta inmune inadecuada, lo cual va a desencadenar una necrosis intestinal, con o sin perforación. (2)

### 1.- Incidencia

La incidencia de la ECN es aproximadamente un 1 por cada 1.000 nacidos vivos (3), pero esta incidencia aumenta si hablamos de grandes prematuros (menores de 1.500 gramos) llegando a aparecer en un 7% de los nacidos vivos. (Datos de 2016) (4) Según los informes anuales publicados por la Sociedad Española de Neonatología, de enero de 2013 a diciembre de 2017, cada año, el 6,8% (rango 6-7,3%) de los prematuros menores de 1500 gramos al nacimiento fueron diagnosticados de ECN. (5)

## 2.- Patogénesis

La patogenia de la ECN no está del todo clara. Parece que se va a producir por una respuesta inmune ineficaz frente a una situación de disbiosis. Esta agresión tisular inicial va a activar a otras células inmunes, produciéndose un daño tisular excesivo, lo cual, unido a un fallo en la reparación, va a perpetuarse y explicar las alteraciones que vemos en la ECN.(2)

### 2.1.- Colonización microbiana

Distintos estudios sugieren que el problema con la microbiota del prematuro con ECN es tanto cualitativa como cuantitativa. (2) Comparando la microbiota de un bebé a término y un prematuro se observa que en este último hay menos especies bacterianas, menos diversidad microbiológica y un aumento de la proporción de microorganismos potencialmente patógenos.(5)

Uno de los factores involucrados en la patogenia de la ECN es esta disbiosis intestinal. Algunos autores apoyan que, más que una infección directa, es el resultado de una inflamación secundaria en respuesta a determinados microorganismos. La ECN se inicia en parte por una respuesta inmune subóptima frente a una situación de disbiosis en la microbiota intestinal (esta disbiosis supone un aumento de Proteobacterias y un descenso de Firmicutes y Bacteroidetes; estas bacterias tienen un papel preventivo en el intestino, evitando la colonización por otras bacterias a través de la exclusión competitiva). (6)

### 2.2.-Aspectos inmunes e inmadurez intestinal

Existen dos mecanismos por los cuales el prematuro adquiere inmunidad pasiva: la leche materna y la transferencia de inmunoglobulinas a través de la placenta (7). La transferencia de inmunoglobulinas (IgG) a través de la placenta depende, entre otros factores, de la edad gestacional del niño. Esta transferencia de inmunoglobulinas comienza ya en la semana 13, pero no es importante hasta que se alcanza la semana 32, y es en las últimas semanas cuando se consigue una cantidad óptima de IgG. (8) Por otro lado, numerosos estudios coinciden en que el uso de leche materna, así como la eliminación del uso de proteínas intactas de leche bovina, disminuye la incidencia de ECN. (9) (10)

Otro aspecto inmune a tener en cuenta es el estado de las barreras físicas que protegen el tracto gastrointestinal. El ácido gástrico ejerce su función protectora disminuyendo el número de patógenos vivos que pasan al intestino distal, y la importancia de su efecto queda reflejada en la relación que se establece en múltiples estudios entre la administración de H2 antagonistas, que suprimen la producción ácida, y la aparición de ECN o sepsis; además en los prematuros esta secreción ácida ya está disminuida de por sí. Asimismo, la principal proteína que compone este moco es la mucina, secretada por las células caliciformes, las cuales, ven reducido tanto su número como su función en los prematuros. Por otro lado, en cuanto a la barrera que compone el epitelio intestinal, destacar que el líquido amniótico y algunos factores tróficos inducen la maduración de este epitelio desde la semana 26 hasta el momento del nacimiento. Por último, péptidos antimicrobianos pueden ser secretados al lumen por distintas células, entre ellas por las células Paneth; en los prematuros con ECN encontramos una menor cantidad de células Paneth, así como una menor funcionalidad de las mismas. (8) También se ha visto que repetidos episodios de invasión de patógenos u otro tipo de estímulos en los prematuros va a desequilibrar el sistema inmune innato aumentando la probabilidad de que aparezcan focos de apoptosis que pueden evolucionar en necrosis, produciendo ECN. (7)

### 3.- Diagnóstico

Los signos iniciales más típicos son intolerancia alimentaria, distensión abdominal y heces con sangre, presentados al 8º o 10º día postparto. Esta clínica, no siempre así de clara, puede acompañarse de gran empeoramiento general, episodios de apnea y/o alteración importante de las constantes vitales.

La ECN es una patología en la que la radiología tiene un papel fundamental y los signos radiológicos que consideramos patognomónicos son la existencia de neumatosis intestinal, gas portal o ambos. Otro signo radiológico a tener en cuenta es la existencia de aire extraluminal (“aire libre”) fuera del intestino como un dato de ECN avanzada.

La ECN puede progresar rápido dando lugar a perforación intestinal, peritonitis, e hipotensión arterial, lo cual va hacer que el neonato requiera cuidados intensivos, cirugía o ambas. (2)

Se podría decir que el diagnóstico viene sugerido por unos signos y unos síntomas tanto sistémicos como locales (intestinales) y confirmados por la presencia de un patrón determinado en los rayos X; pero todo esto, en algunas ocasiones es “poco específico”. Es necesario encontrar unos biomarcadores específicos, que mejorarán la capacidad diagnóstica, entendiendo los biomarcadores como parámetros medibles que proporcionen una información significativa acerca del proceso que está teniendo lugar. (11)

Es interesante dividir los biomarcadores en “tempranos” y “de fase tardía”. Entre los “marcadores tempranos” se encuentra la interleuquina 6 (IL-6), el antígeno leucocitario nCD64 y la procalcitonina (PCT). La IL-6 es la primera que se eleva, comenzando en la primera hora, y alcanzando su pico a las 6 horas, aproximadamente; tiene una vida media corta, y es detectada en las fases más precoces de la enfermedad. (12) El nCD64 se comienza a elevar a la hora y media pero tiene una subida más gradual, alcanzando su pico a las 24 horas; sin embargo la PCT no se ve elevada hasta pasadas más de tres horas, pero su curva es mucho más pendiente, alcanzando antes su pico. Por otro lado, como “marcador tardío” destaca la proteína C reactiva (PCR), la cual empieza a aumentar transcurridas unas 12 horas. (11)

#### 4.- Manejo y tratamiento

La ECN va a requerir un tratamiento médico o quirúrgico, dependiendo un poco de la presentación clínica. Por un lado, en cuanto a las intervenciones médicas que puede requerir se encuentran la dieta absoluta, la sonda nasogástrica y los antibióticos intravenosos de amplio espectro. Además, pacientes más graves pueden requerir el uso de fármacos vasoactivos o transfusiones. Por otro lado, el tratamiento quirúrgico generalmente es necesario en pacientes con perforación intestinal o con deterioro clínico o bioquímico. Algunas de las técnicas quirúrgicas que se realizan son la colocación de un drenaje, laparotomía exploradora con resección del intestino dañado, con o sin instauración de un estoma. (2)

En los últimos años aparece la preocupación por el desarrollo neurológico de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente, ya que se ve que las intervenciones quirúrgicas a edades tan tempranas (no solo en el caso de ECN) pueden provocar en el



premature algún tipo de discapacidad y también parece que la propia ECN podría estar detrás de ese neurodesarrollo alterado. Como es una cuestión en la que se ha hecho hincapié hace relativamente poco tiempo, aún se está investigando sobre qué tipo de técnica quirúrgica disminuye la probabilidad de tener ese desarrollo neurológico incorrecto, qué habría que cambiar en el manejo pre y postquirúrgico, etc. (13)

## 5.- Complicaciones

Las complicaciones de la ECN pueden aparecer tanto en el momento agudo, pocos días después del diagnóstico, o a medio-largo plazo, afectando a la morbilidad de los pacientes. Entre las complicaciones agudas debemos destacar la sepsis fulminante, que puede aparecer junto con meningitis, peritonitis o abscesos; además también cabe destacar la posibilidad de que estos pacientes sufran alteraciones en la coagulación como en la coagulación intravascular diseminada (CID), complicaciones respiratorias como fallo respiratorio, o complicaciones cardiovasculares como un shock hipotensivo. Los factores que pueden influir en el desarrollo de estas complicaciones son, entre otros, un bajo peso al nacer, la inmadurez y la severidad de la ECN. Por otro lado, entre las complicaciones a medio y largo plazo destaca el síndrome del intestino corto, estenosis y adhesiones intestinales, retraso en el neurodesarrollo y disfunción en el crecimiento. (4)

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La ECN es una enfermedad poco frecuente en el neonato prematuro, pero que asocia una importante morbimortalidad. En este trabajo nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Calcular la incidencia de ECN en menores de 1500 gramos nacidos en el HUCA.
2. Describir la presentación clínica, el tratamiento y la evolución de las ECN ingresadas en el HUCA.
3. Valorar factores pronósticos que influyan sobre la ECN en los pacientes ingresados en el HUCA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los casos de ECN diagnosticados y tratados en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) desde enero de 2010 a diciembre de 2018.

Se ha recogido de la base de datos de los pacientes atendidos en el Servicio de Neonatología del HUCA, una lista de los 27 pacientes tratados en este servicio a causa de la ECN. Algunos de estos pacientes tenían como lugar de nacimiento el mismo HUCA, pero otros habían sido trasladados de otros centros asturianos o desde Hospital Universitario de León.

Una vez se obtuvo esta lista de 27 pacientes, se utilizó el programa informático del hospital, Millennium, para obtener la información necesaria para nuestro estudio.

Para recoger esta información se diseñó una plantilla (Anexo I), en la que se recogían todas nuestras variables a estudio, dividida en tres partes; una parte estaba enfocada en los datos del embarazo y el parto, otra en la patología previa de los pacientes, y una última centrada en el episodio de ECN. En esta plantilla se recogían datos generales y también aspectos que tras revisar la literatura parecían tener un peso mayor en cuanto a la predisposición por padecer esta patología o en cuanto al tipo de desenlace de ésta. En un primer momento se realizó una plantilla menos extensa, pero al ir recogiendo datos se observó que aspectos que a priori, en la literatura no parecían influir tanto, tenían una alta prevalencia en nuestra serie, como por ejemplo el embarazo gemelar, mucho más prevalente en nuestra serie que en la población general.

La recolección de los datos y su manejo se hizo previo permiso del Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias (Anexo II) y siguiendo normas estrictas de confidencialidad de los datos. Una vez obtenidos los datos, se realizó una pseudoanonimización de los mismos.

Los datos obtenidos fueron introducidos en el programa informático SPSS (v18.0) para su manejo estadístico. Se realizaron estadísticos descriptivos para cada una de las variables: las variables cuantitativas se analizaron con medias e intervalos de confianza

al 95% de la media (IC 95%), mediana y rango. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias.

En el estudio univariante con relación a la variable resultado “éxitus”, se utilizó el test de Chi-Cuadrado para buscar asociación entre variables cualitativas (Test exacto de Fisher cuando los esperados de alguna casilla eran menores de 5). Cuando se compararon variables cuantitativas se utilizó el test de T de Student, para variables normales, o el test de la U de Mann-Whitney, para variables de distribución no normal.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante tipo regresión logística binaria, para establecer que variables mantenían una relación independiente con la variable “éxitus”, tras controlar el resto.

## RESULTADOS

### 1.- Descripción de la serie

Se analizaron 27 casos de ECN (10 varones y 17 mujeres) ingresados en el Servicio de Neonatología del HUCA (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) entre los años 2010 y 2018. En la Figura 1 se puede ver el histograma de frecuencias por año de nacimiento.

De los 27 casos, 12 (44,4%) habían nacido en el HUCA, 6 (22,2%) en el Hospital de Cabueñes de Gijón, 5 (18,5%) en Hospital de León, 2 (7,4%) en Hospital San Agustín de Avilés y 2 (7,4%) en Hospital Valle del Nalón. En la Figura 2 vemos la distribución de los casos por hospital de origen.

Los 12 casos nacidos en el HUCA suponen el 0,58 por mil de todos los recién nacidos vivos en estos años (20451 neonatos vivos) y el 2,64 por cien de los neonatos vivos nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional (378 neonatos).

Figura 1: Histograma de frecuencias por año de nacimiento.

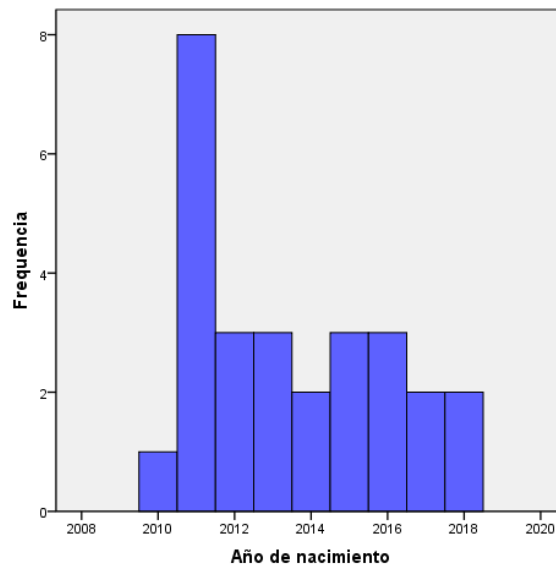
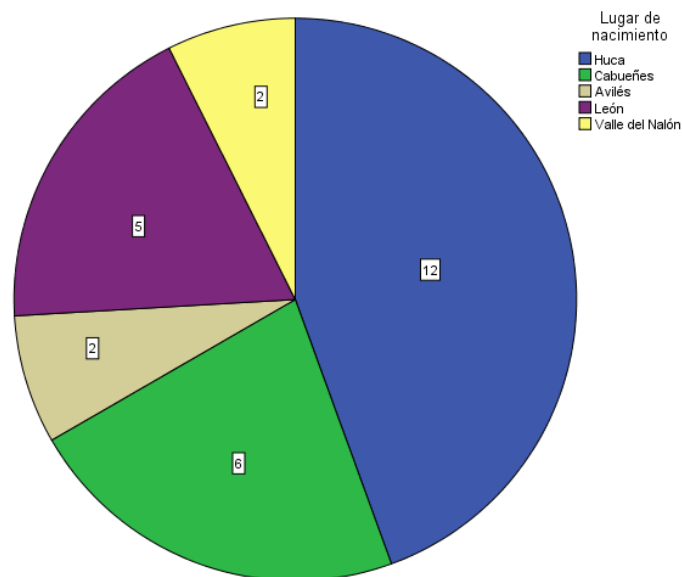


Figura 2: Origen de los casos analizados por centro de nacimiento.



### 1.1.- Antecedentes maternos y obstétricos

El 66,7% de las madres eran primíparas (18 madres) y la edad media de todas ellas era de 35 años (IC 95% 33-37 años), con una mediana de 36 y un rango de 22 a 41 años.

La edad gestacional de los pacientes al nacimiento fue de 29 semanas (IC 95% 27-31 semanas), con una mediana de 28 y un rango de 26 a 41 semanas. Veintitrés casos

(85,2%) fueron prematuros. En la Tabla I se puede ver la distribución por edad gestacional al nacimiento.

Tabla I: Distribución de casos por grupos de edad gestacional al nacimiento.

<b>Edad Gestacional</b>	<b>Número casos</b>
Menor e 28 semanas	11 (40,7%)
28-31 semanas	9 (33,3%)
32-36 semanas	3 (11,1%)
37-41 semanas	4 (14,8%)
Total	27 (100%)

En cuanto a la patología materna, se encontró que seis (22,2%) de las madres tenían una o más patologías, una de ellas presentaba patología respiratoria y neurológica, dos de ellas patología metabólica y tres de ellas hábito tabáquico.

Analizando las ecografías prenatales, se obtuvieron datos de 25 de los 27 pacientes. De esos 25, 15 (60%) presentaron ecografías prenatales normales, frente a nueve (36%) que presentaron alguna patología en las ecografías y un paciente en el que no se realizó un seguimiento ecográfico durante el embarazo.

De esos nueve pacientes que presentaron ecografías prenatales patológicas, un paciente presentó desprendimiento de placenta del segundo trimestre y hematoma retroplacentario; otro paciente presentó líquido amniótico disminuido; otro paciente presentó placenta previa; y seis de ellos presentaron crecimiento retardado intraútero (CIR), de los cuales, uno de ellos también presentaba Doppler alterado.

El 70,4% de los pacientes (19) presentaron una o más patologías en el embarazo. El 33,3% (nueve de los 27 pacientes) presentaron dos o más patologías, y el 7,4% (dos pacientes) presentaron tres patologías del embarazo. La Tabla II recoge estas patologías y sus frecuencias.

Tabla II: Patologías presentadas durante el embarazo.

Patología del embarazo	Número de pacientes
Desprendimiento de placenta	6 (22,2%)
Rotura prematura de membranas	4 (14,8%)
Preeclampsia	3 (11,1%)
Incontinencia cervical y cerclaje	3 (11,1%)
Pérdida del bienestar fetal	3 (11,1%)
Diabetes gestacional	3 (11,1%)
Metrorragia grave	2 (7,4%)
Doppler alterado	2 (7,4%)
Corioamnionitis y fiebre	1 (3,7%)
pH del cordón menor de 7,290	1 (3,7%)
Oligohidramnios	1 (3,7%)
Pancreatitis del tercer trimestre	1 (3,7%)

Seis de los 27 pacientes (22,2%) procedían de una gestación gemelar. CIR fue encontrado en seis pacientes (22,2%). En cuanto al líquido amniótico, obtuvimos información de 26 de los 27 pacientes, y este fue normal en 21 pacientes (77,8%), teñido en dos pacientes (7,4%), hemorrágico en dos pacientes, y teñido y hemorrágico en un paciente.

El 51,9 % de los pacientes (14 pacientes) recibieron corticoides en el parto; y dos de ellos recibieron también sulfato de magnesio.

Obtuvimos datos sobre el estado del Estreptococo del grupo B (EGB) en 17 pacientes, de los cuales, cuatro de ellos fueron positivos (14,8% del total), tres fueron negativos (11,1% del total) y diez fueron desconocidos (37%). El 29,6% de los pacientes (8 pacientes) recibieron antibióticos parto.

En cuanto a la serología materna, obtuvimos datos de 21 pacientes. 16 de las madres eran Rubéola inmunes, frente a cinco que eran Rubéola no inmune. Seis de ellas eran Toxoplasma inmune, y 15 de ellas Toxoplasma no inmune. Una de las 21 mujeres de las que obtuvimos datos era VIH positivo, el resto negativo. Las 21 mujeres eran tanto Sífilis como VHB negativo.

## 1.2.- Datos al nacimiento

La media del peso de los pacientes al nacimiento fue 1450 gramos (IC 95% 1073-1827 g), con una mediana de 1035 g y un rango de 490-3590 g. El 70,4% (19 pacientes) de los pacientes presentaron un peso inferior a los 1500 g.

La mediana del Apgar en el primer minuto fue de 7,5 y rango 1-9. La mediana del Apgar a los cinco minutos fue de 9 y un rango de 1-10. El Apgar a los 10 minutos fue medido en 5 de los 27 pacientes (18,5%) con una mediana de 7 y un rango de 1-8. Los datos sobre el Apgar corresponden a 26 de los 27 pacientes, ya que no aparecen recogidos los datos de un neonato nacido en el Hospital de León.

De los 27 pacientes, obtuvimos información del tipo de parto de 26 de ellos. Nueve partos (33,3%) fueron eutócicos, 16 partos (59,3%) fueron cesáreas y uno de ellos fue instrumental con ventosa. En la Tabla III se recogen las principales variables en torno al parto.

Tabla III: Variables de los pacientes al nacimiento.

<b>Edad gestacional (semanas)</b>	
- Media (IC 95%)	29 (27-31)
- Mediana	28
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	
- Media (IC 95%)	1450 (1073-1827)
- Mediana	1035
<b>Tipo parto</b>	
- Eutócico	9
- Cesárea	16
- Ventosa	1
<b>Apgar 1 min</b>	
- Mediana (Rango)	7,5 (1-9)
<b>Apgar 5 min</b>	
- Mediana (Rango)	9 (1-10)
<b>Reanimación neonatal</b>	18 (66,7%)

El 66,7% de los pacientes (18 pacientes) precisaron algún tipo de reanimación neonatal en el momento del parto, destacando el requerimiento de intubación oro-traqueal en 33,3% de los pacientes (9 pacientes). En la Tabla IV se puede leer los casos y porcentajes de reanimación realizada.

Tabla IV: Distribución de los casos y porcentajes de reanimación realizada.

<b>Tipo de reanimación</b>	<b>Número de pacientes</b>
PPI	11 (40,7%)
VMNI	9 (33,3%)
Intubación oro-traqueal	9 (33,3%)
PEEP	6 (22%)
Adrenalina intratraqueal	4 (14,8%)
Masaje cardiaco	3 (11,1%)

### 1.3.- Enfermedades previas al diagnóstico

En cuanto a la patología previa a la ECN de los pacientes estudiados, 18 de ellos (66,6%) padecieron distrés respiratorio del recién nacido; de los cuales 14 (51,9%) presentaron enfermedad de membranas hialinas (EMH), todos ellos tratados con surfactante.

Hasta un 44,4% de los pacientes (12 pacientes) precisaron ventilación mecánica invasiva previa a la aparición de la ECN; y el 63% (17 pacientes) precisaron ventilación mecánica no invasiva. Siete pacientes (25,9%) precisaron el uso de cafeína como tratamiento para las apneas.

Un 55,5% de los neonatos (15 pacientes) presentaron ductus arteriosos persistente (DAP), de los cuales, ocho de ellos fueron tratados exclusivamente con ibuprofeno, uno de ellos con combinación de ibuprofeno y paracetamol, y otro solamente con paracetamol. Los cinco pacientes restantes no recibieron tratamiento del DAP, ya que no presentaba repercusión hemodinámica. Ninguno de ellos precisó tratamiento quirúrgico para el DAP.

También cabe destacar que 15 de los pacientes (55,6%) presentaron ictericia previa a ECN; ocho pacientes (29,6%) presentaron anemia; ocho pacientes precisaron algún tipo



de transfusión de derivados sanguíneos (hematíes, plasma y/o plaquetas); y siete pacientes (25,9%) presentaron foramen oval permeable. El resumen de todas las patologías previas a la ECN aparece en la Tabla V, y la Tabla VI recoge los tratamientos previos a la ECN.

Tabla V: Patología de los pacientes previa a la ECN.

<b>Patología previa ECN</b>	<b>Número de pacientes</b>
Distrés respiratorio	18 (66,6%)
Ductus arteriosos persistente	15 (55,5%)
Ictericia	15 (55,5%)
Enfermedad de membranas hialinas	14 (51,9%)
Anemia	8 (29,6%)
Foramen oval permeable	7 (25,9%)
Hemorragia cerebral	6 (22,2%)
Hipoglucemia	4 (14,8%)
Hiperoglucemia	4 (14,8%)
Displasia broncopulmonar	3 (11,1%)
Acidosis	3 (11,1%)

Tabla VI: Tratamiento previo a la ECN.

<b>Tratamiento previo ECN</b>	<b>Número de pacientes</b>
Ventilación mecánica no invasiva	17 (63%)
Antibióticos	16 (50,3%)
Surfactante	14 (51,9%)
Ventilación mecánica invasiva	12 (44,4%)
Ibuprofeno	9 (33,3%)
Transfusión	8 (29,6%)
Precisó tratamiento con cafeína	7 (25,9%)
Paracetamol	2 (7,4%)

En el ámbito infeccioso, cabe destacar que el 22,2 % de los pacientes (seis pacientes) presentaron sepsis previa a la ECN. Quince pacientes (55,5%) recibieron antibióticos previos al desarrollo de la ECN. De cuatro de los pacientes solo tenemos el dato de que se les administró antibiótico previo, pero no tenemos información acerca del tipo de antibiótico. En la Tabla VII se presentan las frecuencias de cada uno de los antibióticos utilizados antes de la ECN.

Tabla VII: Antibiótico pautado al paciente previo al episodio de ECN.

<b>Antibiótico</b>	<b>Número de pacientes</b>
Ampicilina	9 (33,3%)
Gentamicina	9 (33,3%)
Vancomicina	3 (11,1%)
Amikacina	2 (7,4%)
Cefotaxima	1 (3,7%)
Clindamicina	1 (3,7%)

En cuanto a la nutrición de estos pacientes, en el periodo previo a padecer ECN, el 74,1% de los pacientes (20 pacientes) recibieron nutrición enteral. Tres de ellos, leche materna donada; siete de ellos, leche materna propia; nueve, leche de fórmula y un paciente, leche sin especificar. Además, 14 de los pacientes (51,9%) recibieron nutrición parenteral.

#### 1.4.- Datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las ECN

La media de edad de los pacientes en el momento de aparición de los síntomas fue de 16,2 días (IC 95% 10,7-21,6 días), una mediana de 12 días y un rango de 1- 54 días.

En cuanto a la clínica de inicio de la ECN, el 88,9% de los pacientes (24 pacientes) presentaron distensión abdominal, y el 66,7% (18 pacientes) presentaron deterioro general como clínica inicial. El resto de las manifestaciones clínicas iniciales de la ECN se recogen en la Tabla VIII.

Tabla VIII: Clínica de inicio de la ECN.

<b>Clínica de inicio ECN</b>	<b>Número de pacientes</b>
Distensión abdominal	24 (88,9%)
Deterioro general	18 (66,7%)
Intolerancia alimentaria	10 (37%)
Sangre en heces	9 (33,3%)
Clínica de sepsis	8 (29,6%)
Dolor abdominal	6 (22,2%)
Vómitos	5 (18,5%)
Inestabilidad hemodinámica	4 (14,8%)
Apneas	3 (11,1%)
Shock séptico	3 (11,1%)
Distrés respiratorio	2 (7,4%)
Deposiciones líquidas	2 (7,4%)
Fiebre	2 (7,4%)
Ausencia de deposiciones	1 (3,7%)
Ausencia de deposiciones	1 (3,7%)
Desaturación	1 (3,7%)
Taquicardia	1 (3,7%)

En el 55,6% de los pacientes (15 pacientes) tienen una radiografía de abdomen diagnóstica clara. En cuanto a los signos radiológicos clásicos de la ECN, ocho pacientes (29,6%) presentaron aire extraluminal, siete pacientes (25,9%) presentaron neumatosis intestinal y dos pacientes (7,4%) presentaron gas portal. Otros hallazgos encontrados en la radiografía de abdomen de los pacientes fueron la dilatación de asas, encontrado en seis pacientes (22,2%) y la obstrucción intestinal, encontrado en un paciente.

El 70,4% de los pacientes (19 pacientes) presentaron una ecografía de abdomen diagnóstica. Quince pacientes (55,6%) presentaron líquido libre abdominal en la ecografía, dos pacientes (7,4%) presentaron gas portal. Otros hallazgos encontrados en la ecografía de abdomen se recogen en la Tabla IX.

Tabla IX: Hallazgos encontrados en la ecografía abdominal en el momento del diagnóstico.

Hallazgos ecografía abdominal	Número de pacientes
Líquido libre abdominal	15 (55,6%)
Neumatosis	3 (11,1%)
Distensión asas intestinales	3 (11,1%)
Gas portal	2 (7,4%)
Obstrucción intestinal	2 (7,4%)
Perforación intestinal	2 (7,4%)
Neumoperitoneo	1 (3,7%)
Plastrón paracólico	1 (3,7%)

En cuanto a la analítica en el momento del diagnóstico de ECN cabe destacar la cifra de PCR, IL-6 y PCT. Estos valores estaban recogidos en 15 de los 27 pacientes. La media de la PCR al diagnóstico fue de 9,5 mg/dl (IC95% 6,1-13), una mediana de 8,1 y un rango de 0,6-23,8 mg/dl. La media de la IL-6 fue de 15.358 pg/ml (IC95% 2.485-28.230), una mediana de 1.874 y un rango de 14-58.640 pg/ml. La media de la PCT fue de 29,9 ng/ml (IC 95% 6,1-53,8), una mediana de 6,2 y un rango de 0,6-143 ng/ml. Otras alteraciones analíticas que presentaban estos pacientes al diagnóstico se recogen en la Tabla X.

Tabla X: Alteración en la analítica en el momento del diagnóstico.

Alteración analítica	Número de pacientes
Anemia	6 (22,2%)
Trombopenia	5 (18,5%)
Leucopenia	4 (14,8%)
Acidosis	2 (7,4%)
Hiperglucemia	2 (7,4%)
Leucocitosis	1 (3,7%)
Coagulopatía	1 (3,7%)

El 100% de los pacientes del estudio recibieron tratamiento antibiótico para la ECN. Los antibióticos utilizados se recogen en la Tabla XI.

Tabla XI: Antibiótico utilizado para el tratamiento de la ECN.

<b>Antibiótico tratamiento ECN</b>	<b>Número de pacientes</b>
Clindamicina	24 (88,8%)
Vancomicina	18 (66,6%)
Amikacina	14 (51,8%)
Ampicilina	13 (48,2%)
Gentamicina	13 (48,1%)
Meropenem	11 (40,7%)
Imipenem	2 (7,4%)
Teicoplanina	2 (7,4%)
Ceftazidima	1 (3,7%)
Aztreonam	1 (3,7%)
Cefotaxima	1 (3,7%)
Piperazilina tazobactam	1 (3,7%)

El 63,0% de los pacientes (17 pacientes) recibieron tratamiento quirúrgico, tres pacientes (11,1%) no recibieron tratamiento quirúrgico, pero sí se les realizó un drenaje abdominal, y el 25,9% restante (siete pacientes) no recibieron tratamiento quirúrgico ni drenaje. De esos 17 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, la media de intervenciones fue de 1,9 (IC 95% 1,3-2,4) con una mediana de 2 operaciones y un rango de 1-4 operaciones. El tipo de cirugía que se realizó a los pacientes se recoge en la Tabla XII.

Tabla XII: Tipo de técnica quirúrgica empleada como tratamiento de la ECN.

<b>Tipo de cirugía</b>	<b>Número de pacientes</b>
Ileostomía	13 (48,1%)
Resección intestinal	8 (29,6%)
Laparotomía exploradora	8 (29,6%)

Reconstrucción del tránsito	7 (25,9%)
Drenaje	5 (18,5%)
Biopsia	3 (11,1%)
Desbridamiento/bridectomía	3 (11,1%)
Sutura de la perforación	2 (7,4%)
Apendicectomía	1 (3,7%)
Adhesiolisis	1 (3,7%)

En cinco pacientes (18,5%) encontramos al menos una complicación de la cirugía, y de estos cinco, uno de ellos presentó dos complicaciones y uno de ellos, tres. Dos pacientes (7,4%) fueron éxitos relacionados con el acto quirúrgico: uno de ellos tuvo lugar en el propio quirófano y otro en el postoperatorio inmediato. Destacamos también otro paciente que presentó una fístula y un absceso, y otro paciente que presentó acidosis progresiva, bradicardia y desaturación como complicaciones de la cirugía.

Como complicaciones de la ECN, las más frecuentes fueron la hipotensión, presentada por 12 pacientes (44,4%) y la perforación intestinal, presentada por 11 pacientes (40,7%). La tercera en frecuencia fue la peritonitis, que apareció en nueve pacientes (33,3%) y la anemización, también presente en nueve pacientes. El resto de complicaciones se recogen en la Tabla XIII.

Tabla XIII: complicaciones de la ECN.

Complicación	Número de pacientes
Alteración hematológica que requirió transfusiones	13 (48,1%)
Sepsis	11 (40,7%)
Shock séptico	6 (22,2%)
Alteración hemodinámica que requiere drogas vasoactivas	6 (22,2%)
Coagulopatía	4 (14,8%)
Plaquetopenia	3 (11,1%)
Acidosis	3 (11,1%)

CID	2 (7,4%)
Hemorragia cerebral	2 (7,4%)
Shock hipovolémico	1 (3,7%)
Fallo multiorgánico	1 (3,7%)
Intestino corto	1 (3,7%)
Condensación pulmonar y atelectasia	1 (3,7%)
Hemorragia pulmonar	1 (3,7%)
Crisis epiléptica	1 (3,7%)
Meningitis	1 (3,7%)
Colon hipoplásico	1 (3,7%)
Edema cerebral	1 (3,7%)

La media de días de ingreso en el área de Neonatología del HUCA fue de 47,4 días (IC 95% 31,9-62,9), una mediana de 42 días y un rango de 3-142 días.

De los 27 pacientes a estudio, diez (37%) fueron éxitus durante el ingreso por ECN.

## 2.- Factores asociados a mortalidad en nuestra serie

Como ya se señaló previamente, de los 27 casos diez (35%) fueron éxitus tras el diagnóstico.

A continuación, vamos a analizar los factores asociados a la mortalidad, comparando ambos grupos: fallecidos y no fallecidos. En las Tablas XIV, XVI, XVIII y XX se pueden leer las comparaciones y en las Tablas XV, XVII, XIX y XXI los riesgos (OR) de cada variable estudiada.

Tabla XIV: Relación entre lugar y año de nacimiento, edad gestacional y peso al nacimiento con mortalidad en nuestra serie.

	Fallecidos (n=10)	Supervivientes (n=17)	Significación estadística (valor de p)
Nacidos en el HUCA	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,481*
Nacidos fuera HUCA	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Nacidos 2010-14	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,563*
Nacidos 2015-18	4 (40%)	6 (60%)	
EG			0,004**
- Media (IC 95%)	26,6 (24,6 -28,51)	31,5 (28,8-34,3)	
- Mediana (RIQ)	26 (5)	30 (10)	
Menores de 32 sem	9 (45%)	11 (55%)	P=0,161*
Mayores de 32 sem	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
Menores de 28 sem	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0,024*
Mayores de 28 sem	3 (18,8%)	13 (81,3%)	
Peso			0,002**
- Media (IC 95%)	865 (703-1027)	1794 (1253-2335)	
- Mediana (RIQ)	825 (380)	1480 (2020)	
Peso menor de 1500 g	10 (52,6%)	9 (47,4%)	P=0,011*
Peso mayor de 1500 g	0 (0%)	8 (100%)	
Peso menor de 1000 g	6 (50%)	6 (50%)	P=0,199*
Peso mayor de 1000 g	3 (26,7%)	11 (73,3%)	

\*Test exacto de Fisher. \*\*T-Student.

Tabla XV: Cálculo de OR para mortalidad en relación con lugar y año de nacimiento, edad gestacional y peso al nacimiento en nuestra serie.

	OR	IC 95%	Sig est
Haber nacido en el HUCA frente a haber nacido fuera del HUCA	1,4	0,2-6,8	0,481
Haber nacido en 2010-14 frente a haber nacido en 2015-2018	0,8	0,1-4,0	0,563
EG menor de 32 sem frente a EG mayor o igual a 32 sem	4,9	0,4-48,6	0,161
EG menor de 28 sem frente a EG mayor o igual a 28 sem	7,5	1,3-43,9	0,024
Peso menor de 1500 g frente a peso mayor de 1500 g	-*	-*	0,011
Peso menor de 1000 g frente a peso mayor de 1000 g	2,7	0,5-13,7	0,199

Test exacto de Fisher. \*No se puede calcular al haber 0 casos en una casilla.



Tabla XVI: Relación entre datos neonatales previos a la ECN y mortalidad en nuestra serie.

	Fallecidos (n=10)	Supervivientes (n=17)	Significación estadística (valor de p)
Sexo varón	4 (40%)	6 (60%)	0,563**
Sexo mujer	6 (35,3%)	11 (64,7%)	
Test de Apgar al minuto - Mediana (RIQ)	5 (5)	8 (4)	0,200*
Test de Apgar a los 5 minutos - Mediana (RIQ)	9 (3)	9 (3)	0,339*
Necesidad de intubación al nacimiento	5 (55,6%)	4 (44,4%)	P= 0,162**
No necesidad de intubación al nacimiento	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
Uso de VMI en UCIN previo a ECN	6 (46,2%)	7 (53,8%)	P=0,293**
No uso de VMI en UCIN previo a ECN	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Uso de antibioterapia previa	7 (43,7%)	9 (56,3%)	P= 0,324**
No uso de antibioterapia previa	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
Sepsis previa a ECN	3 (42,9%)	4 (57,1%)	P= 0,525**
No sepsis previa a ECN	7 (35%)	14 (65%)	
Distrés respiratorio previo ECN	8 (38,1%)	13 (66,7%)	P= 0,613**
No distrés respiratorio previo ECN	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
DAP previo	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0,226**
No DAP previo	3 (25%)	9 (75%)	
Nutrición parenteral previa ECN	7 (50%)	7 (50%)	P=0,147**
No nutrición parenteral previa ECN	3 (23,1%)	10 (76,9%)	

\*U de Mann-Whitney. \*\*Test exacto de Fisher.

Tabla XVII: Cálculo de OR para mortalidad en relación con datos perinatales en nuestra serie.

	OR	IC 95%	Sig est
Varón frente a mujer	1,2	0,6-2,1	0,563
Necesidad de intubación al nacimiento frente a no necesidad	3,2	0,6-17,2	0,162
Uso de ventilación mecánica previa a la ECN frente a no uso de la misma	2,1	0,4-10,5	0,293
Uso de antibióticos previos antes de ECN frente a no uso de la misma	2,0	0,3-10,8	0,324
Sepsis previa a ECN frente a no sepsis previa	1,3	0,2-8,0	0,525
Distrés respiratorio previo a la ECN frente a no distrés previo	1,2	0,1-8,3	0,613
DAP frente a no DAP	2,6	0,5-13,7	0,226
Nutrición parenteral previa a la ECN frente a no nutrición parenteral previa	3,3	0,6-17,5	0,147

Test exacto de Fisher.

Tabla XVIII: Relación entre resultados clínicos, analíticos y radiológicos, y la mortalidad en nuestra serie.

	Fallecidos (n=10)	Supervivientes (n=17)	Significación estadística (valor de p)
Días de vida al inicio de la clínica ECN	14 (7-20)	17 (9-25)	0,562*
PCR al diagnóstico (Media e IC95%)	12,1 (6,1-18,0)	10,0 (5,9-14,1)	0,524*
Il-6 al diagnóstico (Mediana y RIQ)	3105 (49867)	592 (9298)	0,335**
PCT al diagnóstico (Media e IC)%%)	73,3 (29,7-116,9)	16,8 (1,9-31,7)	0,001*
PCT mayor o igual a 40	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,007
PCT menor de 40	1 (7,7%)	12 (92,3%)	
Rx abdomen con neumatosis intestinal	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,475***
Rx abdomen sin neumatosis intestinal	8 (40%)	12 (60%)	
Rx abdomen con gas portal	2 (100%)	0 (0%)	0,128***
No Rx abdomen con gas portal	8 (32,0%)	17 (68,0%)	
Rx abdomen con aire extraluminal	4 (50%)	4 (50%)	0,316***
No Rx de abdomen con aire extraluminal	6 (31,6%)	13 (68,4%)	
Ecografía con líquido libre	6 (40%)	9 (60%)	0,490***
No ecografía con líquido libre	4 (50%)	4 (50%)	

\*T-Student. \*\*U de Mann-Whitney. \*\*\*Test exacto de Fisher.

Tabla XIX: Cálculo de OR para mortalidad en relación con los datos diagnósticos de ECN en nuestra serie.

	OR	IC 95%	Sig est
PCT mayor o igual a 40 frente a PCT menor de 40	30	2,1-410	0,007
Neumatosis en la Rx abdomen frente a no neumatosis	0,6	0,1-3,8	0,475
Gas portal en la Rx abdomen frente a no gas portal	-*	-*	0,128
Aire extraluminal en la Rx abdomen frente a no aire extraluminal	2,1	0,4-11,7	0,316
Ecografía con líquido libre frente a ecografía sin líquido libre	0,6	0,1-3,7	0,490

Test exacto de Fisher. \*No se puede calcular al haber 0 casos en una casilla.

Tabla XX: Relación entre tratamiento y complicaciones con la mortalidad en nuestra serie.

	Fallecidos (n=10)	Supervivientes (n=17)	Significación estadística (valor de p)
Cirugía como tratamiento ECN	7 (41,2%)	10 (58,8%)	0,437*
No cirugía como tratamiento ECN	3 (30%)	7 (70%)	
Una o dos intervenciones quirúrgicas	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,162*
Más de dos intervenciones quirúrgicas	3 (75%)	1 (25%)	
Perforación intestinal como complicación ECN	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,124*
No perforación intestinal complicación ECN	4 (25%)	12 (75%)	
Peritonitis como complicación ECN	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,162*
No peritonitis como complicación ECN	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
Requiere transfusiones en ECN	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,293*
No requiere transfusiones en ECN	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Hipotensión arterial como complicación ECN	9 (75%)	3 (25%)	<0,001*
No Hipotensión arterial como complicación	1 (6,7%)	14 (93,3%)	
Sepsis como complicación ECN	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,124*
No sepsis como complicación ECN	4 (25%)	12 (75%)	

\*Test exacto de Fisher.

Tabla XXI: Cálculo de OR para mortalidad en relación con los datos de tratamiento y evolución en nuestra serie.

	OR	IC 95%	Sig est
Tratamiento quirúrgico frente a no tratamiento quirúrgico	1,6	0,3-8,6	0,437
Menos de 3 intervenciones quirúrgicas frente a 3 o más	0,1	0,1-1,9	0,162
Necesidad de transfusión productos sanguíneos frente a no necesidad	2,1	0,4-10,5	0,293
Perforación intestinal frente a no perforación	3,6	0,6-18,5	0,124
Peritonitis frente a no peritonitis	3,2	0,6-17,2	0,162
Hipotensión arterial como complicación evolutiva frente a no hipotensión	42	3,7-469	<0,001
Sepsis posterior a ECN frente a no sepsis evolutiva	3,6	0,6-18,5	0,124

Test exacto de Fisher.

### Análisis multivariante

Con el fin de buscar que variables presentaban una influencia independiente del resto y estadísticamente significativa, sobre la mortalidad se realizó una regresión logística binaria.

Si introducimos como variables iniciales en el modelo las variables clínicas de peso menor de 1000 g, la edad gestacional menor de 28 semanas y la hipotensión arterial post-ECN como variables predictoras de mortalidad, solo esta última quedó con poder estadístico independiente en el modelo final (Tabla XXII). La presencia de hipotensión arterial durante la enterocolitis multiplicaría por 43 la posibilidad de muerte (OR 43 con IC 95% 2,9-643)

Pero si añadimos en el modelo inicial la PCT mayor o menor a 40 ng/ml, esta variable es la que queda finalmente en el modelo como significativa, con un OR de 19 (IC 95% de 1,00 a 344) (Tabla XXIII).

Tabla XXII: Modelo multivariante tipo regresión logística para mortalidad, con variables iniciales hipotensión arterial, edad gestacional menor de 28 semanas y peso menor de 1000 g.

	B	Sig.	OR	IC 95% del OR	
				Bajo	Alto
Hipotensión arterial tras ECN	3,772	,006	43,451	2,936	643,070
EG menor de 28 semanas	2,145	,124	8,546	,553	131,979
Peso menor de 1000 g	-,276	,835	,759	,057	10,130
Constante	-2,135	,064	,118		

Tabla XXIII: Modelo multivariante tipo regresión logística para mortalidad, con variables iniciales hipotensión arterial, peso menor de 1000 g y PCT mayor de 40 ng/ml.

	B	Sig.	OR	IC95% del OR	
				Bajo	Alto
Hipotensión arterial tras ECN	2,311	,140	10,085	,469	217,021
PCT mayor de 40 ng/ml	2,951	,045	19,131	1,063	344,406
Peso menor de 1000 g	,200	,901	1,222	,053	28,254
Constante	-2,096	,446	,123		

## DISCUSIÓN

La ECN es una patología, como hemos visto, más frecuente en prematuros que en neonatos a término. Algunos estudios hablan de que un 90 % ocurre en prematuros, considerando la prematuridad como el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad. Además, estos estudios establecen que un 85% de los pacientes con ECN son grandes prematuros, con un peso al nacimiento menor de 1500 gramos. (14) En nuestra serie obtenemos porcentajes similares, ya que el 85,2 % (23 pacientes) de nuestros pacientes son prematuros, y el 70,4 % (19 pacientes) presentaron un peso inferior a 1500 gramos.

La incidencia de ECN que muestran varios estudios, como se ha indicado previamente, es de aproximadamente 1 por cada 1000 nacidos vivos (3) (4), además esta incidencia aumenta si nos referimos a los grandes prematuros, con un peso menor a 1500 g al nacimiento, alcanzando en este grupo una incidencia del 7% (4). Nuestra serie presenta unos porcentajes más bajos que los obtenidos en estos estudios, ya que los casos de ECN nacidos en el HUCA suponen el 0,58 por mil de todos los recién nacidos vivos en este periodo de tiempo estudiado, y el 2,64 por cien si nos centramos en el grupo de los grandes prematuros nacidos con menos de 32 semanas de gestación, porcentaje que sería equiparable con los grandes prematuros con peso menor de 1500 g. Un informe de la NICHD Neonatal Research Network del 2010 presenta una incidencia del 11-15% en los neonatos de menos de 1500 g o menos de 32 semanas, los cuales suponían más de un 85% de sus casos estudiados. (15) Como vemos, esta incidencia es muy superior a la obtenida en nuestra serie, tal vez debido a unos criterios diagnósticos diferentes que aumenten su casuística con casos leves que aquí nos pudieron pasar desapercibidos.

La mayoría de los pacientes de nuestra serie presentaron alguna patología a lo largo del embarazo, siendo las más frecuentes el desprendimiento de placenta, presente en seis de los 27 pacientes, y la rotura prematura de membranas, presente en cuatro de los 27 pacientes.

En nuestra serie, seis pacientes procedían de un embarazo gemelar, lo cual representa un 22,2%, siendo un porcentaje mucho mayor al esperado en la población general. Esto puede deberse a que estas gestaciones gemelares tienen un mayor riesgo de un

nacimiento prematuro, y como hemos visto, ese es el principal factor de riesgo para la ECN.

Dieciocho de nuestros pacientes (66,7%) precisaron algún tipo de reanimación neonatal en el momento del parto, y nueve de ellos (33,3% del total) precisaron intubación, algunos desde un primer momento y otros después de intentar otras medidas de reanimación menos invasivas. Nos hacemos así una idea de la fragilidad de estos pacientes, ya que, en condiciones normales, son un porcentaje muy bajo los neonatos que necesitan algún tipo de reanimación neonatal.

Otra patología muy frecuente en los neonatos prematuros es la enfermedad de membranas hialinas, que presentaron 14 de nuestros pacientes. Además, el 44,4% de nuestros pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva previa al episodio de ECN, y el 63%, 17 pacientes, ventilación mecánica no invasiva.

Ocho de nuestros pacientes precisaron transfusiones previas al desarrollo de ECN, lo cual supone un 29,6% de nuestra serie. Numerosos estudios han relacionado las transfusiones con el desarrollo de la ECN (16) (17). No obstante, un metaanálisis consultado sobre este tema muestra que, aunque existen numerosos estudios que abogan por la relación entre las transfusiones previas a ECN y el desarrollo de la enfermedad, la evidencia que encuentran en este estudio es baja o muy baja, por lo tanto, señalan que no existe evidencia suficiente para apoyar esta asociación. (18)

Otro aspecto que se señala en los estudios como posible desencadenante de la ECN es el uso de antibióticos en los primeros días de vida, previo al desarrollo de ECN. Algunos estudios señalan que existe una relación entre el uso de antibióticos en los prematuros y la composición de su microbiota gastrointestinal, lo cual podría contribuir a esa disbiosis de la que hablábamos (6) para acabar desarrollándose una ECN. (19) En nuestra serie observamos también que el 70% de los pacientes fallecidos habían recibido antibioterapia previa al desarrollo de la ECN, por lo que podríamos pensar que esta variable también implica mayor mortalidad entre los pacientes con ECN. Sin embargo, nuestro OR para la antibioterapia previa no fue estadísticamente significativo.

Sí observamos una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la edad gestacional en el grupo de fallecidos, siendo de 26,6 semanas, y la media de edad

gestacional en el grupo de los supervivientes, 31,5 semanas. Recordamos que la media de edad gestacional en nuestra serie se situaba en 29 semanas. Si dividimos a nuestra serie entre los menores de 28 semanas y los mayores, observamos que una edad gestacional menor de 28 semanas tiene una OR de 7,5 y estadísticamente significativa en el análisis univariante.

También encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante, entre la media de peso de los fallecidos y los supervivientes. La media de peso al nacimiento de grupo de los fallecidos fue de 865 gramos, y la media de peso al nacimiento de los supervivientes fue de 1794 gramos, considerablemente superior. Recordamos que la media de peso al nacimiento de la serie fue de 1450 gramos. En nuestra serie hay un total de 10 fallecidos, y los 10 presentaban un peso al nacimiento menor de 1500 gramos, dato sin duda interesante de mencionar.

En cuanto a la PCT, que parece ser otro de los principales factores pronóstico para el éxito en nuestra serie, dividimos a los pacientes entre los que presentaban una PCT mayor o igual a 40 al diagnóstico y los que presentaban una PCT menor. De este modo encontramos que tener una PCT mayor o igual a 40 implica una OR de 30 para la mortalidad, dato estadísticamente significativo en el estudio univariante.

Otro de los parámetros en los que observamos un resultado estadísticamente significativo fue en la hipotensión arterial como complicación de la ECN. El 90% de los pacientes que fallecieron presentaron esta complicación, y la hipotensión como complicación de la ECN presenta una OR para mortalidad de 42, también con significación estadística.

En un estudio consultado, en el que se estudiaron los casos de ECN en Estados Unidos se vio que el 27% de los neonatos con ECN requirieron un tratamiento quirúrgico. (20) En nuestra serie, un 63,0% de los pacientes (17 pacientes) recibieron tratamiento quirúrgico. Este porcentaje es significativamente más elevado que el obtenido en el estudio consultado, pero no son comparables. De nuestros 27 pacientes, solo 12 nacieron y fueron seguidos en el HUCA. El resto de pacientes procedían de otros hospitales, en los cuales, si es una ECN leve, se puede manejar con tratamiento médico sin necesidad de trasladar al HUCA, dónde se encuentra el servicio de Cirugía Pediátrica.

Las significaciones estadísticas encontradas en el análisis univariante desaparecen, en parte, en el multivariante. Si solo valoramos criterios clínicos, la hipotensión arterial durante el proceso se mantiene como única variable con significación estadística. Pero si metemos también en el modelo a la PCT, es esta la que queda como predictora de mortalidad. Sin embargo, estos hallazgos deben valorarse con cautela debido a que los modelos multivariantes precisan de tamaños muestrales mayores para ser tenidos en cuenta.

Para finalizar, podemos destacar como puntos fuertes de este trabajo el hecho de poder tener una fotografía descriptiva minuciosa de una serie de ECN con el fin de conocer en profundidad esta patología. En el plato contrario de la balanza, podríamos señalar que como limitaciones encontramos que 27 casos es un número pequeño para llegar a conclusiones, sobre todo analizando factores de riesgo, y que 10 años es un periodo largo, con cambios en el manejo de estos niños que, posiblemente, haga que los casos más antiguos sean diferentes a los más recientes.



## CONCLUSIONES

1.- La ECN es una entidad clínica poco frecuente en el periodo neonatal, que aumenta su incidencia cuando se trata de neonatos grandes prematuros (0,58 por mil de todos los recién nacidos vivos en estos diez años analizados y el 2,64 por cien de los neonatos vivos nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional en el mismo periodo de tiempo en el HUCA).

2.- El deterioro general, la distensión abdominal, la intolerancia digestiva y la sangre en heces son los signos y síntomas más frecuentes al inicio de la clínica. La radiografía y la ecografía abdominal son muy sugerentes y sirven para catalogar la gravedad del cuadro. Algo más de la mitad de los casos requieren tratamiento quirúrgico, además de tratamiento antibiótico y de mantenimiento hemodinámico. A pesar de estos tratamientos, un tercio de los pacientes fueron éxitos en nuestra serie.

3.- Entre todos los factores pronósticos de mortalidad estudiados, en el análisis univariante encontramos que el peso menor de 1000 g, la edad gestacional menor de 28 semanas, la presencia de hipotensión durante el episodio y una PCT elevada fueron factores asociados a mortalidad. Sin embargo, al analizar estos factores en el estudio multivariante encontramos que solo un valor elevado de PCT es un marcador independiente de mal pronóstico vital. Este hallazgo, en cualquier caso, debe valorarse con mucha prudencia dado el tamaño de la muestra estudiada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caplan MS, Fanaroff A. Necrotizing: A historical perspective. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):2-6.
2. Neu J. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364:255-64.
3. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, Weitkamp J-H, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):70-9.
4. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal-Perinat Med.* 2016;9(3):233-42.
5. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Somoza Argibay I, García-Muñoz Rodrigo F, Oikonomopoulou N, Encinas JL, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. *An Pediatría.* 2020;S169540332030031X.
6. Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing Enterocolitis. *Adv Pediatr.* 2013;60(1):263-79.
7. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):29-35.
8. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol.* 2017;41(1):7-14.
9. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PW. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):15-28.
10. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol.* 2017;41(1):36-40.
11. Patel AL, Kim JH. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):34-8.

12. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017;105:25-33.
13. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):3-10.
14. Robinson JR, Kennedy C, van Arendonk KJ, Green A, Martin CR, Blakely ML. Neurodevelopmental considerations in surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(1):52-6.
15. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev.* 2016;97:17-23.
16. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
17. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012;25(Suppl 5):85-9.
18. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011;158(3):403-9.
19. Hay S, Zupancic JAF, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):80-91.
20. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34):12522-7.

21. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(6):498-506.

## ANEXOS

### Anexo I: Plantilla de recogida de variables.

#### RECOGIDA DE DATOS ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE NEONATAL

Número de paciente:

##### DATOS EMBARAZO Y PARTO:

Fecha de nacimiento: / / Sexo: Lugar de nacimiento: Primípara: si/no

Edad de la madre: Patología de la madre: Edad gestacional al nacimiento:

ECO prenatal: normal /patológica Patología embarazo:

Peso al nacimiento: Peso <1500g: si/no APGAR: Tipo de parto:

Precisó reanimación: si / no ,tipo: Gemelo: si/ no CIR: si/ no

Líquido amniótico: Corticoides previos: si/ no Sulfato de magnesio previo: si/ no

Antibióticos periparto: si/ no EGB: +/-/desconocido Rubeola:

Toxoplasma: VIH: Sífilis: VHB:

##### PATOLOGÍA PREVIA:

Distrés respiratorio: si / no EMH: si / no Surfactante: si / no

VM invasiva: si / no VM no invasiva: si / no DAP: si / no

Tratamiento DAP: si / no ¿Qué tratamiento?

Sepsis: si / no Tratamiento con cafeína: si / no Apneas: si/ no

Foramen oval/CIA: si/ no Hiperglucemia: si/ no Ictericia: si/ no

Fototerapia: si/ no Transfusiones: si/ no Anemia: si/ no

Hipoglucemia: si/ no

Infección previa al inicio de la ECN: si / no AB previo al inicio ECN: si / no

¿Qué antibiótico?:

Hemorragia cerebral previa a ECN: si / no Nutrición enteral: si / no

LMD: si / no LMP: si / no Leche no materna: si / no

Nutrición parenteral: si / no Vía venosa periférica: si / no

Vía venosa central: si / no

**ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE:**

**Edad en días en el momento del diagnóstico ECN:**

**Tipo clínica inicio ECN:**

**Apneas:** si / no      **Distrés:** si / no      **Distensión abdominal:** si / no

**Sangre en heces:** si / no      **Deterioro general:** si / no

**Intolerancia alimentaria:** si / no      **Shock séptico:** si/no      **Deposiciones**

**líquidas:** si/ no      **Dolor abdominal:** si/ no      **Clínica sepsis:** si/ no

**Inestabilidad hemodinámica:** si/ no      **Ausencia de deposiciones:** si/ no

**Fiebre:** si/ no      **Vómitos:** si/ no      **Otros:**

**Radiografía abdomen diagnóstica:** si / no

**Neumatosis intestinal:** si / no      **Gas portal:** si / no

**Aire extraluminal:** si / no      **Otros:**

**ECO diagnóstica:** si / no      **Líquido libre:** si/ no      **Otros:**

**Al diagnóstico:**

**Alteraciones hemograma:**      **PCR:**      **IL-6:**      **PCT:**

**Tratamiento:**

**Antibiótico:** si/ no      **¿Qué antibiótico?:**

**Tratamiento quirúrgico:** si / no      **Número de cirugías:**

**Tipo de cirugía:**      **Complicaciones cirugía:** si / no      **¿Cuál?:**

**Complicaciones:**

**Perforación intestinal:** si / no      **Peritonitis:** si / no      **HipoTA:** si / no

**Anemización:** si/no      **Drogas vasoactivas:** si/ no      **Sepsis:** si/ no

**Transfusiones:** si/ no      **CID:** si/ no      **Shock séptico:** si/ no

**Shock hipovolémico:** si/ no      **Fallo multiorgánico:** si/ no

**Complicación neurológica:** si/ no      **Complicación neumo:** si/ no

**Días de ingreso en neo:**      **Fecha alta neo:** / /

**Síndrome intestino corto:** si / no      **Exitus:** si / no

## Anexo II: Permiso del Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias

Señor Secretario del Comité de ética en Investigación del principado de Asturias,

por la presente le solicito permiso para realizar estudio observacional retrospectivo de los casos de “Enterocolitis Necrotizante” diagnosticados en el Servicio de Neonatología de nuestro Hospital Universitario Central de Asturias en los últimos 10 años, con el fin de realizar el trabajo de investigación titulado

### **“Enterocolitis Necrotizante Neonatal”**

que realizará como **Trabajo Fin de Grado de Medicina**, bajo mi dirección, la alumna de sexto curso de Medicina

**Doña Eugenia García Fernández**

Se trata de una revisión de una base de datos anonimizada, sin ningún tipo de intervención sobre los pacientes. En todo el estudio se mantendrán estrictamente las normas de confidencialidad y respeto en relación a los datos revisados.

Características del estudio:

- Título: “Enterocolitis Necrotizante Neonatal”
- Tipo de estudio: Observacional retrospectivo de datos de base de datos anonimizada.
- Investigadora: Eugenia García Fernández
- Tutor responsable: Gonzalo Solís Sánchez
- Promotor: Universidad de Oviedo.
- Consentimiento: creemos que no precisa, por lo que pedimos su exención.
- Financiación: no requiere.
- Seguro: no requiere.

Reciba un cordial saludo,  
Dr Gonzalo Solís Sánchez  
Neonatólogo del Area de Gestión Clínica de Pediatría  
Hospital Universitario Central de Asturias

Oviedo, 13 de noviembre de 2019