



# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE DE MANEJO QUIRÚRGICO EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

- Nombre del Autor: Naínma Mélida Fernández Muguruza
- Nombre del Asesor: Dra. Ángela Velásquez Valdez

LIMA – PERÚ

2019

## **2. RESUMEN**

La Enterocolitis necrotizante es la enfermedad grave que constituye la emergencia quirúrgica más frecuente del recién nacido, es un trastorno causado por necrosis de la mucosa intestinal que desarrolla manifestaciones locales y sistémicas que pueden llevar al paciente a la muerte. El paciente gravemente comprometido requiere manejo médico y/o quirúrgico, sin embargo el momento más apropiado para la intervención quirúrgica es controversial teniendo en cuenta que la única indicación absoluta de manejo quirúrgico es la presencia de neumoperitoneo evidenciado imagenológicamente. El objetivo del presente estudio es determinar las características epidemiológicas, del examen físico y de los exámenes de laboratorio presentes en los pacientes con Enterocolitis Necrotizante severamente comprometidos a fin de apoyar la toma oportuna de decisiones terapéuticas.

Este estudio es retrospectivo y recopilará datos de recién nacidos con Enterocolitis necrotizante grado III en un solo centro entre 2016 y 2019, se agruparán de acuerdo a la clasificación de Bell modificada en IIIa y IIIb sin y con evidencia de neumoperitoneo respectivamente y se describirán las características epidemiológicas, clínicas y de analítica sanguínea.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante, recién nacido, manejo quirúrgico.

### 3. INTRODUCCIÓN

Los avances en los cuidados del recién nacido han permitido mayor supervivencia en este grupo etario, lo que resulta en un aumento de la incidencia de prematuros cada vez de menor peso asociado a un incremento de la morbilidad y a la necesidad de estudio de las mismas. En este contexto se ha identificado a la enterocolitis necrotizante como la emergencia quirúrgica más frecuente en el recién nacido.<sup>[1]</sup> Éste es un síndrome de etiología multifactorial que se caracteriza por un daño variable en el tracto gastrointestinal debido a la necrosis inflamatoria y la translocación bacteriana que puede provocar perforación intestinal y una afectación sistémica grave que podría llegar a ser devastadora.<sup>[2]</sup>

La incidencia de enterocolitis necrotizante en Estados Unidos fue históricamente del 7% al 9% en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, en la última década ha habido una tendencia a la baja en las tasas, con una incidencia del 4.9% en 2014, probablemente relacionada con los avances en la prevención.<sup>[1]</sup> En la Red Neonatal Neocosur, cuya base de datos de niños de hasta 1500 g data desde el año 2001, la incidencia de enterocolitis necrotizante es del 10.5%.<sup>[3]</sup> Aunque la incidencia puede diferir entre los centros en los que se evalúe, se ha descrito claramente una mayor preponderancia de enterocolitis necrotizante que afecta a los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, con una relación inversa entre la enfermedad y el peso al nacer.<sup>[4]</sup> En los recién nacidos a término, a menudo se asocia a comorbilidades, las anomalías congénitas mayores están presentes en casi la mitad de los lactantes 2500 g como por ejemplo, las cardiopatías congénitas.<sup>[5,6]</sup>

La etiología exacta de la enterocolitis necrotizante sigue siendo poco conocida, con varias causas contribuyentes analizadas en múltiples estudios. Algunos factores han sido encontrados con más frecuencia en los recién nacidos, constituyendo así los factores desencadenantes clásicos. Los principales factores que se cree que están involucrados en la patogénesis de la enterocolitis necrotizante son: prematuridad, alimentación enteral, microbiota intestinal, inflamación y lesión local por isquemia y/o reperfusión. La prematuridad es el factor predisponente más reconocido e implica inmadurez de la motilidad intestinal, la digestión, la regulación circulatoria intestinal, la función de barrera intestinal y la defensa inmune.<sup>[7]</sup> En recién nacidos a término, hay una escasez de estudios, sin embargo se ha visto que se asocian a asfixia perinatal, policitemia, sepsis, enfermedad de Hirschsprung, gastrosquisis, madres con abuso de sustancias, infección intraparto y diabetes; además se ha observado que presentan diferentes patrones de enfermedad lo que sugiere que podría ser una entidad clínica diferente.<sup>[8]</sup> Un factor predisponente conocido es la alimentación enteral, aunque no está claro cómo interactúa con otros factores de riesgo, la osmolaridad de la sustancia o leche ingerida puede causar lesión por el desplazamiento de líquidos desde los vasos a la luz intestinal, lo que causaría isquemia de la mucosa intestinal; por lo tanto, no sólo las fórmulas hiperosmolares, sino también cualquier líquido hiperosmolar, incluidos los medicamentos orales que utilizan vehículos hiperosmolar o medios de contraste, pueden provocar lesiones de la mucosa en el intestino.<sup>[9]</sup> Un área actual de interés para la investigación es la epigenética, los cambios epigenéticos podrían influir en la expresión génica intestinal, frecuentemente involucran la metilación y son potencialmente influenciados por la leche materna.<sup>[10]</sup> La composición microbiana en neonatos con enterocolitis necrotizante es un factor que ha sido ampliamente estudiado en la última década, gracias a la disponibilidad de técnicas de detección de alto rendimiento basadas en ADN, se ha observado brotes de Enterocolitis necrotizante en grupos y que suele diagnosticarse después de la primera semana de edad, cuando las bacterias anaeróbicas comienzan a colonizar el intestino del recién nacido<sup>[11]</sup>, además los hemocultivos positivos son frecuentes y la neumatosis gastrointestinal encontrada contiene 30% de hidrógeno, un gas producido únicamente por el metabolismo bacteriano; no está claro si la

infección bacteriana tiene un papel desencadenante en la Enterocolitis necrotizante o si una lesión de la mucosa intestinal inicial permite una invasión bacteriana secundaria, pero sí se han identificado en estos pacientes organismos como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* y *Pseudomona aeruginosa*.<sup>[12]</sup> Otro factor que ha demostrado estar asociado al desarrollo de Enterocolitis necrotizante es la respuesta inflamatoria exagerada y una vía antiinflamatoria inadecuada en el tracto gastrointestinal, que consiste en bajos niveles de IgA intestinal, de lisozima, de receptores de linfocitos T y de defensina 5.<sup>[13, 14]</sup> La hipoxia es un factor que también puede conducir a Enterocolitis necrotizante; episodios recurrentes de apnea, dificultad respiratoria, ventilación asistida y cateterismo de los vasos umbilicales pueden contribuir a eventos hipóxicos en neonatos en los que se evidencia compromiso de la microcirculación intestinal,<sup>[15]</sup> hipoperfusión esplácnica con disminución de la oxigenación mesentérica secundaria a alimentación durante una transfusión sanguínea<sup>[16]</sup> o a una enfermedad cardíaca congénita<sup>[17]</sup> y la disminución de la arginina y/o la citrulina, aminoácidos que son parte de la producción de óxido nítrico.<sup>[18]</sup>

La presentación clínica de la Enterocolitis necrotizante es secundaria a la interacción compleja de los múltiples factores ya mencionados que resulta en daño de la mucosa intestinal, isquemia y necrosis; en un comienzo es variable e inespecífica, con una evolución que puede ser favorable o tórpida. Se describe una tríada clásica caracterizada por distensión abdominal, deposiciones con sangre y residuos gástricos biliosos.<sup>[2]</sup> Inicialmente suele presentarse con intolerancia a la alimentación que se manifiesta con aumento de residuos gástricos antes de la alimentación, emesis, distensión abdominal y las deposiciones con sangre. Cuando el estómago está involucrado, puede presentarse como una emesis con sangre o un residuo gástrico con sangre. En etapas más avanzadas, el abdomen se encuentra brillante, muy distendido y eritematoso, incluso podría encontrarse una masa palpable. En la perforación intestinal el abdomen se ve azulado o descolorido y en el recién nacido varón, puede aparecer un eritema o una coloración azulada del escroto. Además puede acompañarse de síntomas y signos sistémicos como letargo, apneas, agravamiento de la función respiratoria, bradicardia, taquicardia, hipotensión o inestabilidad de la temperatura.<sup>[19,20]</sup> El desenlace fatal al que pueden llegar estos pacientes hace necesaria la búsqueda de características clínicas que identifiquen a los que tendrán una evolución desfavorable, en un estudio se encontró que la edad promedio de inicio de la enfermedad es de 11 días y que un inicio más temprano se asocia a mayor severidad,<sup>[21]</sup> mientras que en otro se plantea que el 60% del grupo estudiado, constituido por recién nacidos entre 500 y 1500 g, tenían al menos un signo abdominal 36 horas antes del diagnóstico y que la distensión abdominal, el dusky abdomen, la mayor cantidad de residuos gástricos y el mayor recuento de signos abdominales se asociaron con una enterocolitis necrotizante grave.<sup>[22]</sup>

Las anomalías de laboratorio son comunes pero no específicas. En el hemograma completo se puede encontrar una caída aguda en el recuento absoluto de monocitos que se extravasan y un incremento de la proporción de células inmaduras en relación a los neutrófilos totales como parte de la respuesta inflamatoria así como trombocitopenia causada por el consumo de fragmentos de megacariocitos que se relaciona con gangrena intestinal, gravedad y con una mayor mortalidad. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que se eleva en respuesta al estímulo de IL-6 y otros mediadores inflamatorios por lo que también se incrementa en estos pacientes<sup>[23]</sup>, se sugiere que valores más altos se relacionan con mayor gravedad en la evolución.<sup>[21]</sup> La bacteriemia y la sepsis concurrentes ocurren en el 40% al 60% de los casos de enterocolitis necrotizante<sup>[24]</sup> y se podrían evidenciar en hemocultivos positivos. Además se pueden encontrar otros trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos como acidosis metabólica,

hipoglicemia, hiperglicemia e hiponatremia. La acidosis metabólica con valores más bajos de pH también se asocia a mayor gravedad.<sup>[21]</sup>

El estudio de imagen más empleado en recién nacidos con sospecha o diagnóstico de enterocolitis necrotizante es la radiografía simple del abdomen, los hallazgos más importantes son neumatosis intestinal, neumoperitoneo y gas venoso portal. La neumatosis es causada por gas dentro de la pared intestinal, ésta puede ser lineal (como las “vías del ferrocarril”) o circular si el gas es subseroso o burbujeante si el gas es submucoso y puede extenderse a la circulación venosa portal formando radiolucencias curvilíneas sobre la silueta hepática en una radiografía simple. El neumoperitoneo traduce la perforación de una víscera hueca, cuando es grande puede delinear el ligamento falciforme que en una radiografía en decúbito supino dará lugar al llamado “signo de balón de fútbol”, mientras que en una vista lateral se muestra una acumulación de aire justo debajo de la pared abdominal; de lo contrario si el neumoperitoneo es pequeño puede presentarse como una pequeña radiolucencia triangular o rectangular en la vista lateral y dificultar su diagnóstico definitivo. Otros hallazgos radiográficos abdominales no específicos incluyen paredes intestinales engrosadas secundarias a inflamación y edema; asas intestinales dilatadas de localización central que pueden indicar la presencia de ascitis o líquido peritoneal libre, ausencia de gas en el intestino asociado a íleo y un bucle persistente dilatado fijo que puede indicar necrosis intestinal.<sup>[20]</sup>

Teniendo en cuenta las características de este grupo de pacientes, Bell publicó en 1978 criterios para el diagnóstico y la clasificación de la Enterocolitis necrotizante,<sup>[25]</sup> casi 10 años después estos criterios fueron modificados por Walsh y Kliegman, quienes los dividieron en subcategorías, incluyendo hallazgos clínicos y parámetros de laboratorio que diferencian cursos más leves y más graves de la enfermedad.<sup>[26]</sup> Esta clasificación que finalmente incluye características clínicas, radiológicas y de laboratorio se define a los estadios I, II y III, y es empleada de forma rutinaria en la práctica médica para estadificar y tratar. El estadio I es el equivalente a sospecha de Enterocolitis necrotizante mientras que el estadio II y III corresponden a la enfermedad establecida que ha progresado, siendo el estadio III el más severamente comprometido con signos de marcada distensión abdominal poco depresible con eritema de pared en correlación a una peritonitis que puede llevar a la perforación asociado a hipotensión, apneas, disminución del flujo urinario, acidosis, coagulación intravascular diseminada y neutropenia secundarias a compromiso sistémico; este estadio se subdivide en IIIa y IIIb con y sin neumoperitoneo respectivamente.

El manejo del paciente con Enterocolitis necrotizante puede ser médico y/o quirúrgico. El tratamiento médico incluye soporte vital, monitorización, descompresión gástrica, antibióticos y/o probióticos.<sup>[27]</sup> En los pacientes más críticos el tiempo más apropiado para la intervención y el óptimo manejo quirúrgico es controversial. La única indicación absoluta de manejo quirúrgico es la presencia de neumoperitoneo,<sup>[28]</sup> sin embargo teniendo en cuenta que es secundario a la perforación y este a su vez, a la gangrena en el intestino es conveniente identificar características clínico-epidemiológicas y de laboratorio que nos indique su presencia antes de que se pueda evidenciar radiológicamente cuando éste ya es de gran tamaño. Varios estudios anteriores han evaluado la capacidad de diferentes factores para predecir la probabilidad de que un recién nacido requiera manejo quirúrgico. Tepas et al. describió siete componentes evaluados dentro de las 24 horas del diagnóstico de Enterocolitis necrotizante, la aparición de cualquiera de tres de ellos indicaba una intervención quirúrgica oportuna.<sup>[29]</sup> Munaco et al. Señaló que en ausencia de neumoperitoneo, el eritema abdominal, la acidosis y la hipotensión son especialmente importantes para decidir la necesidad de manejo quirúrgico.<sup>[30]</sup> R. Khalak et al. Plantea que su score clínico, PE-NEC, es sensible y específico

para predecir la necesidad de cirugía.<sup>[31]</sup>La tasa de mortalidad es mayor después de la perforación; por lo tanto, la detección temprana de asas intestinales perforadas, podría mejorar potencialmente la morbilidad y la mortalidad en la Enterocolitis necrotizante; es así que se necesitan más investigaciones que permitan determinar características que nos ayuden en el reconocimiento temprano de este grupo de pacientes gravemente comprometidos a fin tomar una acción oportuna. En el presente estudio se pretende describir características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con Enterocolitis necrotizante grado III e identificar las diferencias de los subgrupos IIIa y IIIb a fin de apoyar el diagnóstico perforación intestinal cuando ésta no es evidente radiológicamente.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **Objetivo general**

Determinar las características epidemiológicas, del examen físico y de los exámenes de laboratorio presentes en los pacientes con enterocolitis necrotizante severamente comprometidos.

##### **Objetivos específicos**

1. Comparar el sexo, la edad gestacional al nacimiento, la edad al diagnóstico, el peso al nacimiento y el peso al diagnóstico en los pacientes con enterocolitis necrotizante grado IIIa y IIIb.
2. Describir si la masa abdominal palpable, eritema de pared abdominal, cambio de color de la pared abdominal, ausencia de ruidos intestinales, coloración azulada del escroto, sensibilidad abdominal, hipotensión arterial, taquicardia, bradicardia, apneas, agravamiento respiratorio, inestabilidad de la temperatura, incremento del perímetro abdominal y el llenado capilar mayor a dos segundos son hallazgos que clínicamente permiten diferenciar la Enterocolitis necrotizante grado IIIa de la IIIb.
3. Establecer si el hemocultivo positivo, hiponatremia, acidosis, trombocitopenia, neutropenia y desviación izquierda sin resultados de exámenes de laboratorio que se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con enterocolitis necrotizante grado IIIa en comparación con el grado IIIb.
4. Comparar los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes con enterocolitis necrotizante grado IIIa y IIIb en función al tiempo de presentación y al peso del nacimiento.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará una revisión retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante grado III que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Cayetano Heredia en el periodo de 2016 a 2019.

Se incluirá en el estudio a los recién nacidos que cumplieron criterios de Enterocolitis necrotizante grado III de la clasificación de Bell modificada por Walsh y Kliegman y se excluirán si tienen un diagnóstico de perforación intestinal espontánea o si el equipo clínico les dio el diagnóstico de Enterocolitis necrotizante pero no cumple con la definición de Bell. A su vez todos los recién nacidos se subdividieron en dos grupos organizados en dos series

comparativas: Grupo 1) Enterocolitis necrotizante IIIa o sin neumoperitoneo y Grupo 2) Enterocolitis necrotizante IIIb o con neumoperitoneo.

Los datos que se registrarán se decidieron en base a la revisión de la fisiopatología y los estudios previamente realizados, teniendo en cuenta: 1) hallazgos epidemiológicos que incluyen sexo, edad gestacional al nacimiento (semanas), edad al diagnóstico (días), peso al nacimiento (gramos), peso al diagnóstico (gramos), 2) hallazgos clínicos como masa abdominal palpable, eritema de pared abdominal, cambio de color de la pared abdominal considerando cualquier coloración que no es eritema, ausencia de ruidos intestinales explorados por al menos 1 minuto, coloración azulada del escroto, sensibilidad abdominal identificada por el examinador a la palpación, hipotensión arterial cuando la presión arterial sistólica o diastólica o media es menor al percentil 10, taquicardia con frecuencia cardíaca mayor al percentil 95, bradicardia con frecuencia cardíaca menor al percentil 10, apneas, agravamiento respiratorio definido como mayor requerimiento de soporte oxigenatorio o ventilatorio, inestabilidad de la temperatura cuando ésta es menor a 36°C o mayor a 38°C, incremento del perímetro abdominal mayor a 2 cm medido justo por encima del ombligo y el llenado capilar mayor a dos segundos 3) exámenes de laboratorio como hemocultivo positivo, hiponatremia con sodio menor a 130 mEq/L, acidosis con pH menor a 7.25, trombocitopenia con plaquetas menor a 50000/mm<sup>3</sup>, neutropenia con conteo absoluto de neutrófilos < 2000/mm<sup>3</sup> y desviación izquierda con número de neutrófilos inmaduros/número de neutrófilos > 0.2 4) exámenes imagenológicos que señalan neumoperitoneo pequeño si se observa una pequeña radiolucencia triangular o rectangular en la vista lateral, neumoperitoneo grande con fuga de aire evidenciada en la vista frontal o lateral, gas en vena porta, asa fija, neumatosis severa si es difusa o compromete 4 cuadrantes y neumatosis no severa cuando es de cualquier localización y no compromete 4 cuadrantes; y 5) tratamiento recibido que incluye tratamiento médico exitoso definido como la mejoría del paciente sin necesidad de manejo quirúrgico y tratamiento quirúrgico (laparotomía exploratoria o colocación de drenaje peritoneal) señalando el tiempo en el que se realizó y el hallazgo operatorio.

Los datos se obtendrán de los registros del personal de la Unidad de cuidados intensivos, incluyendo médicos asistenciales, médicos residentes, enfermeras y técnicos en los momentos más cercanos a 0, 24, 48 y 72 horas después del diagnóstico de enterocolitis necrotizante y se clasificarán de acuerdo al peso de nacimiento.

El análisis se realizará utilizando las pruebas T de student o U de Mann Whitney y comparando los recién nacidos con Enterocolitis necrotizante sin neumoperitoneo o IIIa y los que tuvieron neumoperitoneo o Enterocolitis necrotizante IIIb.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Knell, S.M. Han and T. Jaksic et al. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Current Problems in Surgery* 56. 2018.
2. M. Thyoka, P. de Coppi, S. Eaton, K. Khoo, N.J. Hall, J. Curry, E. Kiely, D. Drake, K. Cross, A. Pierro. Advanced Necrotizing Enterocolitis Part 1: Mortality. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:8–12.
3. Jose Luis Tapia, Alvaro Gonzales. *Neonatología*. Cuarta edición. 2018.
4. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44:1072–1076
5. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, et al. Morbidity and mortality among “big” babies who develop necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg*. 2018;53:108–112
6. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000 Research*. 2015;4
7. Simon Eaton, Clare M. Rees, Nigel J. Hall. Current research in necrotizing enterocolitis. *Early Human Dev*. 2016.
8. R.E. Overman, C.N. Criss and S.K. Gadepalli. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process. *Journal of Pediatric Surgery*, 2019.
9. J.M. del Moral - Sanchez, A. Ruiz-Picazo, M. Gonzalez-Alvarez, A. Navarro, I. Gonzalez - Alvarez, M. Bermejo. Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations.
10. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, et al. Epigenetic effects of human breastmilk. *Nutrients* 2014;6:1711–24
11. Niemarkt HJ, de Meij TG, van de Velde ME, van der Schee MP, van Goudoever JB, Kramer BW, et al. Necrotizing enterocolitis: a clinical review on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21: 436–44.
12. Patel RM, Denning PW: Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2015; 78(3): 232–8.
13. McElroy SJ, Weitkamp JH. Innate immunity in the small intestine of the preterm infant. *Neo Reviews* 2011;12 [e517-e26].
14. Jo rn-Hendrik Weitkamp, Michael J. Rosen, Zhiguo Zhao, Tatsuki Koyama, Duke Geem, Timothy L. Denning, Michael T. Rock, Daniel J. Moore, Melissa D. Halpern, Pranathi Matta, Patricia W. Denning. Small Intestinal Intraepithelial TCR $\alpha$ <sup>+</sup> T Lymphocytes Are Present in the Premature Intestine but Selectively Reduced in Surgical Necrotizing Enterocolitis. June 2014.
15. Watkins DJ, Besner GE. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 83–7.
16. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding Preterm Infants during Red Blood Cell Transfusion Is Associated with a Decline in Postprandial Mesenteric Oxygenation. *J Pediatr* 2014; 165.
17. Motta C, Scott W, Mahony L, Koch J, Wyckoff M, Reisch J, et al. The association of congenital heart disease with necrotizing enterocolitis in preterm infants: a birth cohort study. *J Perinatol* 2015; 35: 949–53.
18. Polycarpou E, Zachaki S, Tsoia M, Papaevangelou V, Polycarpou N, Briana D, et al., Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a double-blind randomized pilot study of efficacy and safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 617, 22.

19. Barrie S. Rich, MD,\* Stephen E. Dolgin, MD. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics in Review*. Vol. 38 No. 12. 2017.
20. Renu Sharma, MD, Mark Lawrence Hudak, MD. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis. Past, Present, and Future. *Clin Perinatol* 40 (2013) 27–51
21. Miriam Duci, Francesco Fascetti Leon, Marta Erculiani, Elena Priante, Maria Elena Cavicchiolo, Giovanna Verlato, Piergiorgio Gamba. Neonatal independent predictors of severe NEC. *Pediatric Surgery International*. Abril 2018.
22. Gephart SM, Fleiner M, Kijewski A. The connection between abdominal signs and necrotizing enterocolitis in infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care*. 2017; 17(1): 53–64
23. Sheila M. Gephart, Phillip V. Gordon, Alexander H. Penn, Katherine E. Gregory, RN, Jonathan R. Swanson, MSch, Akhil Maheshwari, Karl Sylvester. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspective on Bell’s stages and biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery*. 27 (2018) 3–10.
24. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development’s Neonatal Research Network. Blood stream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr* 2012; 160(1):54–59.e2.
25. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187: 1–7.
26. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17:213–88.
27. A. Gupta, A. Paria, Aetiology and medical management of NEC, *Early Human Development* (2016).
28. Hemanshoo Sudhir Thakkar, Kokila Lakhoo. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Human Development* 97 (2016) 25–28.
29. Tepas JJ, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia, Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg*. 2010; 45:310 – 4.
30. Anthony J. Munaco, MD, Michelle A. Veenstra, MD, Evan Brownie, MD, Logan A. Danielson, BS, Kartheek B. Nagappala, MD, Michael D. Klein, MD. Timing of Optimal Surgical Intervention for Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *The American Surgeon*. Mayo 2015.
31. Rubia Khalak, Carl D’Angio, Bobby Mathew, Hongyue Wang, Stephanie Guilford, Elizabeth Thomas, Jeffrey Meyers. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*. October 2018.

## ANEXO 1

### FILIACIÓN

Identificación	
----------------	--

### EPIDEMIOLOGICOS

Sexo	
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	
Edad al diagnóstico (días)	
Peso al nacimiento (gramos)	
Peso al diagnóstico (gramos)	

### TRATAMIENTO

Médico exitoso (mejoría del paciente sin necesidad de manejo quirúrgico)	Sí	No
Quirúrgico	Sí	No
Laparotomía exploratoria	Sí	No
Colocación de drenaje peritoneal	Sí	No
Tiempo en el que se realizó (días de vida)		
Hallazgo operatorio		

## HALLAZGOS CLÍNICOS

	Diagnóstico	24 horas	48 horas	72 horas
Masa abdominal palpable				
Eritema de pared abdominal				
Cambio de color de la pared abdominal (Cambio en la coloración de la pared abdominal que no es eritema, ejemplo: azul-púrpura o azul-gris)				
Ausencia de ruidos intestinales (Por al menos 1 minuto)				
Coloración azulada del escroto				
Sensibilidad abdominal (Dolor a la palpación)				
Hipotensión (Presión arterial sistólica, diastólica o media < p10)				
Taquicardia (Frecuencia cardíaca > p95)				
Bradicardia (Frecuencia cardíaca < p10)				
Apneas				
Agravamiento de la función respiratoria (Mayor requerimiento de soporte oxigenatorio o ventilatorio)				
Inestabilidad de la temperatura (Temperatura < 36°C o > 38°C)				
Incremento de perímetro abdominal (> 2cm, tomado justo por encima del ombligo)				
Llenado capilar lento (> 2 segundos)				

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

	Diagnóstico	24 horas	48 horas	72 horas
Neumoperitoneo grande				
Neumoperitoneo pequeño (pequeña radiolucencia triangular o rectangular en la vista lateral)				
Gas en vena porta				
Asa fija				
Neumatosis severa (neumatosis difusa o que compromete 4 cuadrantes)				

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

	Diagnóstico	24 horas	48 horas	72 horas
Bacteriemia (Al menos un hemocultivo positivo)				
Hiponatremia (Sodio < 130 mEq/L)				
Acidosis (pH < 7.25)				
Trombocitopenia (plaquetas < 50000/mm <sup>3</sup> )				
Neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos < 2000/mm <sup>3</sup> )				
Desviación izquierda (número de neutrófilos inmaduros/número de neutrófilos > 0.2)				