

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“MORBI- MORTALIDAD POR ENTEROCOLITISNECROSANTE EN EL ÁREAS DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL MATERNOPERINATAL
“MONICA PRETELINI”EN UN PERIODO DEL 1ero.DE MARZODE 2009 AL 31 DE
DICIEMBRE DE 2010”

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA:

ESP. EN PED. CLAUDIA VARGAS PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS:ESP. EN NEONAT. DR.VICTOR VILLAGRAM MUÑOZ.
REVISORES DE TESIS: M.EN CS. LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTINEZ.
M. E. HOS. HECTOR URBANO LOPEZ.
ESP. EN NEONAT. DORIA EDITH SUAREZ VERGARA.
M. EN CS. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS.

TOLUCA DE LERDO ESTADO DE MÉXICO 2013

RESUMEN.

La enterocolitis necrotizante es la enfermedad gastrointestinal médica y quirúrgica más frecuente en la etapa Neonatal. Conocer su morbilidad y mortalidad en el área de cuidados intensivos neonatales del Hospital materno perinatal monicapretelini durante un periodo de 1er. del marzo de 2009 al 31 de diciembre del 2010. En la que se reporta una morbilidad mortalidad elevada e incidencia global del 2.3% al 30%, prevalencia de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, con una mortalidad global del 5% al 30%. Con una frecuencia que aumenta en cuanto menor es el peso y edad gestacional. Siendo este un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. Se recopiló datos de los expedientes clínicos del hospital del hospital materno perinatal monicapretelini, utilizando estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, desviación estándar, frecuencia y porcentajes, Se incluyeron 103 pacientes con diagnóstico de ECN 48 hombres y 55 mujeres, de los cuales el 21% tuvieron ECN grado II o mayor de acuerdo a la clasificación de Bell, como factores de riesgo la prematuridad en un 72% que corresponde a 74 pacientes, cardiopatía, síndrome de diéstrés respiratorio, cateterismo de la arterial umbilical, transfusiones, retardo en el crecimiento intrauterino, Hipotiroidismo, policitemia, sepsis. Con relación al peso del paciente se encontraron en un porcentaje de 76.6% con peso menor a 2500grs, correspondiente a 79 paciente, con una mortalidad del 14% del total de los pacientes. Se concluye que la morbilidad y mortalidad del presente estudio es similar a la reportada a los países en desarrollo.

Palabras claves: Enterocolitis necrotizante, criterios de Bell, incidencia, mortalidad, factores de riesgo, recién nacidos Prematuros.

SUMMARY.

Necrotizing enterocolitis is the medical and surgical gastrointestinal disease more common in the neonatal period. Knowing their morbidity and mortality in the neonatal intensive care area of perinatal maternal monicaPretelini Hospital over a period of 1st. from March 2009 to December 31, 2010. In previously reported high mortality and morbidity overall incidence of 2.3% to 30% prevalence of 1-3 per 1000 live births, with an overall mortality of 5% to 30%. With a frequency that increases the lower the weight and gestational age. Since this is an observational, retrospective, descriptive and transversal. Data were collected from the medical records of the hospital's maternity hospital perinatal Pretelinimonica, utilizing descriptive statistical measures of central tendency and dispersion, standard deviation, frequency and percentage, included 103 patients with a diagnosis of NEC 48 men and 55 women, of which 21% had grade II or higher NEC according to the classification of Bell, as risk factors for prematurity by 72%, corresponding to 74 patients, heart disease, respiratory diéstrés syndrome, umbilical arterial catheterization, transfusions, delay intrauterine growth, hypothyroidism, polycythemia, sepsis. With respect to patient weight were found in a proportion of 76.6% weighing less than 2500grs, correspondiente to 79 patients, with a mortality of 14% of patients. We conclude that the morbidity and mortality of this study is similar to that reported in developing countries.

Keywords: necrotizing enterocolitis, Bell criteria, incidence, mortality, risk factors, preterm infants.

“MORBI- MORTALIDAD POR ENTEROCOLITISNECROSANTE EN LAS ÁREAS DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL MATERNOPERINATAL “MONICA PRETELINI”EN UN PERIODO DEL 1ero.DE MARZO DEL 2009 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2010”

ÍNDICE

PAGINA

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

• Antecedentes.....	1
• Historia.....	1
• Epidemiología.....	1
• Factores de Riesgo.....	3
• Fisiopatología.....	6
• Anatomía Patológica.....	7
• Cuadro clínico.....	8
• Diagnóstico	9
• Diagnostico diferencial.....	12
• Complicaciones y secuelas.....	12
• Tratamiento.....	13
• Pronóstico.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18

MÉTODO

• Diseño de estudio.....	19
• Operacionalización de variables.....	19
• Universo de trabajo.....	22
• Instrumento de investigación.....	23
• Desarrollo de proyecto.....	24
▪ Limite de espacio y tiempo.....	24
▪ Implicaciones éticas.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	40

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad grave que afecta a recién nacidos, en especial prematuros, con una incidencia y morbimortalidad elevada. Es la urgencia quirúrgica más común del tracto gastrointestinal en las áreas de cuidados intensivos neonatales en todo el mundo con una incidencia global del 2.3% al 30% en recién nacidos; con una prevalencia de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos con una mortalidad global del 5 al 30%. (22,16,2,14,6,14,26)

HISTORIA

En 1825 Sietbold describió los primeros casos de perforación gastrointestinal en neonatos, secundarios a ECN. Después hubo reportes con gas en vena porta con una mortalidad mayor al 90%.

En 1954 Berdon y Cols. Describieron y relacionaron los hallazgos clínicos, radiológicos y anátomo-patológicos de esta enfermedad.

En 1959 Dossier reportó 15 neonatos con un cuadro similar, 14 de los cuales murieron, el diagnóstico anatómopatológico fue enterocolitis necrótica ulcerada y desde entonces se denomina enterocolitis necrotizante.

En 1975 Santulli, atribuyó la ECN a una interacción multifactorial, con daño a la mucosa intestinal, colonización bacteriana y pasaje de substratos metabólicos.

En 1982 Lawrence postuló la mayor vulnerabilidad del intestino prematuro, limitaciones y retardo en la colonización bacteriana donde el íleon inmaduro absorbía las toxinas bacterianas e iniciaba la ECN. (22)

Esta incidencia varía geográficamente, y puede ser de 0.3 a 2.4 infantes por 1000 nacidos vivos, que corresponde al 70% de los casos ocurridos en recién nacidos menores de 36 semanas de gestación. Los neonatos prematuros se ven afectados en un 2-5%; aunque los pacientes que tienen bajo peso al nacer, menores a 1500gr, se afectan en un 7.7%, en los Estados Unidos de Norteamérica, de 1 a 2% en Japón, el 10% en Grecia y 14% en Argentina. (22,16,10,25,12,30)

La ECN es un síndrome clínico-patológico multifactorial definido como “necrosis isquémica e inflamación idiopática del intestino del recién nacido”. La tríada característica de esta entidad es la distensión abdominal, retención de contenido gástrico y sangrado gastrointestinal, que puede estar acompañado por signos de sepsis, coagulación vascular diseminada, letárgica, apnea, falla respiratoria, inestabilidad de la temperatura, intolerancia a la vía oral, y bradicardia. (12,6,30,17,26)

La mortalidad se considera del 15 al 30%, así como relacionada con el peso al nacimiento y la edad gestacional. (11,30,26)

La edad de inicio de la enfermedad y la gravedad del cuadro tiene relación inversa con el peso y edad gestacional, con una mortalidad entre 15-30%. (11,30,26)

La mortalidad general de la ECN se estima entre 5 a 30%, según su peso al nacer en menores de 700 gramos es del 45 al 100%, alrededor del 45% en los recién nacidos con peso entre 750 y 1000 gramos. (14)

La mortalidad para recién nacidos prematuros con diagnóstico de ECN en estadio I fue es aproximadamente del 8%, para el estadio II de la ECN es del 10%, y para el estadio III ECN es del 54%. (30,14)

El rango de la mortalidad de la ECN se encuentra entre el 10 a 50%, esto es directamente proporcional a la edad gestacional y el estadio. El tratamiento que se requiere en estadios graves puede ser quirúrgico. (15,11,26).

La incidencia es inversamente proporcional a la edad estacional Según Pliegan y Sol en 1994 estudio con resultados.

PESO AL NACIMIENTO (GRAMOS)	CADA /1,000 NACIDOS VIVOS
Menor de 1000 gramos	42.1
1000-1,500 gramos	39.0
1,501-2,500 gramos	3.8
Mayor 2,500 gramos	0.11

FACTORES DE RIESGO

La prematuridad es el factor de riesgo más significativo, por encima del 90% de los neonatos son prematuros (10,14).

Otros factores como el apgar bajo al nacimiento y asfixia perinatal, peso bajo al nacimiento, cateterización de la arteria umbilical, alimentación enteral artificial, cardiopatía congénita, sepsis, enfermedad de membrana hialina, colonización bacteriana anormal, policitemia, preclampsia materna, inestabilidad hemodinámica, drogas, choque. (25,11,30,27,28,24,17,14).

La prematuridad es el principal factor se han encontrado características que predisponen a la presentación de la ECN, como la inmadurez de la barrera mucosa, deficiencia de la respuesta inmune y peristalsis disminuida, que lo hacen más susceptible a la colonización y traslocación bacteriana. (14,26,9)

Asfixia perinatal y apgar bajo al nacer Los estudios han sugerido que la hipoxia perinatal hace más vulnerable el intestino a los estados de isquemia – perfusión, y que con puntajes bajos de apgar a los 5 minutos hay incremento, aunque no significativo. En la presentación de la ECN.(14,26)

El bajo peso para la edad gestacional por presencia de una alteración en el flujo umbilical que lleve a la restricción del crecimiento intrauterino por asfixia fetal crónica sea a su vez responsable del riesgo aumentado para ECN de estos neonatos.

El consumo de cocaína en el embarazo causa hipoxia prenatal generalizada por vasoconstricción que lleva a isquemia intestinal selectiva que favorece a la ECN. Estudios en ratones se muestra elevación de la norepinefrina con disminución del flujo uteroplacentario y hallazgos de ECN en el estudio histológico.

El inicio de la alimentación enteral en el 90% de los prematuros favorece la presencia de ECN, a las 24 semanas de edad gestacional el tracto gastrointestinal está bien desarrollado y la mayoría de sus productos enzimáticos están presentes en cantidades suficientes para la digestión a alimentos simples; el factor limitante en esta época es la motilidad intestinal que solo se adecua entre 32 y 34 semanas.(14)

La alimentación condiciona aumento del consumo de oxígeno a nivel intestinal, a estasis y dismotilidad con inmadurez de la regulación vascular mesentérica, isquemia y demanda metabólica aumentada. Predispone a hipoxia tisular con lesión de la mucosa, invasión bacteriana y posterior ECN. (14)

El estímulo principal para el desarrollo intestinal es la alimentación enteral, factor que previene la atrofia intestinal, favorece la maduración del epitelio, aumenta la tolerancia a la alimentación plena por vía oral y disminuir la ECN.(14)

La alimentación exclusiva a la leche materna se ha relacionado con la prevención de ECN, la presencia de anticuerpos antigénico específico tipo IgA,IgM e IgG, leucocitos, citocinas, enzimas, lactoferrina, factores de crecimiento entre otros los que sumamos a su acción que favorece el crecimiento de bifidobacterias no patógenas, modifican el ambiente de la mucosa reduciendo el riesgo de ECN.(14)

El cateterismo umbilical ocasionan mecanismos como espasmo de los vasos y la formación de microémbolos que alteran el flujo sanguíneo al intestino por la reducción del lumen de la aorta y la disminución de la cantidad de sangre llevada por los vasos sanguíneos derivados de ésta. Los catéteres imponen mayor riesgo ya que pueden ocasionar émbolos en las arterias mesentéricas.(14)

El tratamiento con indometacina por su mecanismo de acción de vasoconstricción esplácnica reduce de esta manera la perfusión intestinal favoreciendo isquemia local y traslocación bacteriana. (14)

La cardiopatía congénita: Se ha demostrado mayor incidencia de ECN en neonatos con enfermedad cardíaca cianósante, especialmente en aquellas con corazón hipoplásico y tronco arterioso o vena aortopulmonar.(24,14)

En el conducto arterioso persistente cursa con una derivación de izquierda a derecha presentando disminución del flujo sanguíneo intestinal. En un estudio aleatorio encontraron que se disminuye el riesgo de ECN al cierre quirúrgico de 30% a un 8%.(24,14,26)

La policitemia causa una disminución en la velocidad del flujo de las arterias celiacas en los neonatos, es más común en los recién nacidos de termino, con una incidencia entre 10 y 45% para el desarrollo de enterocolitis.(14,26)

FISIOPATOLOGÍA

Existen múltiples teorías en la actualidad que buscan explicar los eventos y mecanismos por los cuales se produce la ECN. Dentro de estas teorías sobresalen dos postulados: El primero la hipoxia-isquemia como factor desencadenante de la enfermedad, y el segundo con mayor grado de evidencia, establece la prematuridad como factor determinante en el desarrollo de la ECN. (10,9)

Durante la hipoxia se somete a un proceso de redistribución sanguínea, derivando el flujo sanguíneo intestinal hacia órganos vitales como cerebro y corazón. La hipoxia a su vez produce acidemia, incremento en la resistencia vascular mesentérica y reducción del aporte de oxígeno intestinal ocasionando isquemia. Durante el periodo de isquemia se generan acumulos intracelulares de radicales libres lo que ocasionan mayor daño al tejido intestinal. (10,11,30,2,26,9)

Los prematuros tienen mayor predisposición a desarrollar ECN debido a la inmadurez que posee el intestino en sus funciones de barrera, motilidad, circulación e inmunidad local, la inmadurez del intestino como barrera facilita el ingreso de las bacterias a la parte más profunda del intestino desencadenando una respuesta inflamatoria, por otra parte la inmadurez del sistema inmune a nivel intestinal, se relaciona con una respuesta más exagerada ante la presencia de cualquier patógeno lo que empeora el daño intestinal.(10,11,26,9,31)

La inmadurez del tracto gastrointestinal con función luminal limitada conlleva a una absorción parcial de carbohidratos y grasas así como hipomotilidad. Además,

existe inmadurez de los sistemas defensivos sistémicos y de la mucosa intestinal, entre otros la IgA secretora y la barrera de mucina. El 20 al 30% de los casos de ECN se asocian a bacteremia, se han aislado gérmenes en sangre y líquido peritoneal como las enterobacterias como la Escherichiacoli, klebsiellapneumoniae, Pseudomona; Anaerobias como el clostridiumdificile producen mayor pneumatosis y gas porta con mayor extensión de la lesión y mayor riesgo de perforación; Y en casos esporádicos virus y Hongos, pueden llegar asociarse en la presencia de enterocolitis. (27,31)

El daño producido por la isquemia, agentes infecciosos o irritantes de la mucosa viene agravado por mediadores inflamatorios, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina 6(IL-6) y el factor activador de plaquetas(PAF). Pueden contribuir al desarrollo de ECN fármacos como la aminofilina, cocaína, indometacina o situaciones que afecten a las citokinas, radicales libres de oxígeno así como el déficit de magnesio o cobre, la administración de vitamina E en niños con niveles altos de tocoferol o el óxido nítrico.(27,9,31)

ANATOMIA PATOLÓGICA

La necrosis por coagulación e inflamación del intestino que puede abarcar todo el trayecto las zonas más afectadas son íleon y colon proximal. Se observa el intestino dilatado con paredes delgadas, hemorrágicas y depósitos de fibrina. También existen perforaciones y zonas de necrosis transmural en el borde anti mesentérico así como burbujas subserosas que corresponden a zonas de pneumatosis, el hallazgo histológico más frecuente es la necrosis por coagulación en el 75% de los pacientes que puede ser transmural o limitada a la mucosa. Microtrombos en los vasos de pequeño calibre y hallazgos de pneumatosis

cistoideen ganglios mesentéricos y cambios regenerativos con granulación y fibrosis y si es circunferencial dando lugar a estenosis. (27)

CUADRO CLÍNICO

En el recién nacido la ECN puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La triada característica incluye distensión abdominal, sangrado gastrointestinal y neumatosis intestinal. El momento de la aparición de los signos y síntomas es variable se relaciona inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer. En neonatos de 30 semanas aparece a los 20 días de vida, mientras que los de 34 semanas al quinto día. (10)

La ECN presenta signos y síntomas sistémicos. El hallazgo más precoz es un cambio en la tolerancia en la vía oral en un prematuro; con buena evolución y comienza a presentar residuos gástricos. Los síntomas sistémicos asociados son inespecíficos y con un rango amplio de presentación. Desde la aparición de apneas, Alteración del patrón respiratorio, distermia, inestabilidad hemodinámica con bradicardia, hipotensión, letargia o choque séptico y coagulación intravascular diseminada. Desde el punto de vista gastrointestinal, la ECN presenta distensión abdominal, residuos gástricos, abdomen doloroso, vómitos, diarrea o hematoquecia. (10,27)

Para establecer y orientar el tratamiento Bell y cols en 1978, elaboró un sistema clínico:

Etapa I: sospecha.

Etapa II: enfermedad definida (signos radiológicos positivos).

Etapa III: enfermedad avanzada (shock séptico y CID).

Para los neonatos en etapa I: se encontró apnea, bradicardia, temperatura inestable y distensión abdominal, radiográficamente con íleo. Para la etapa II: los infantes presentan sangre en heces, distensión abdominal marcada, vomito biliar, mala perfusión sistémica; Radiográficamente gas en la pared intestinal (neumatosis intestinal) y ocasionalmente gas en el sistema porta. Para la etapa III: los neonatos desarrollaron peritonitis con edema de la pared abdominal y crepitación, con efectos sistémicos de hipotensión, falla renal y trombocitopenia; radiológicamente neumoperitoneo que refleja perforación intestinal, estos pacientes progresan típicamente a falla orgánica múltiple. (10,11,13,27,17)

Posteriormente, Walsh y Kliegman modificaron en 1986 estos criterios en un intento de realizar una clasificación que tuviera valor terapéutico en base al estadio clínico, y que hasta la fecha sigue vigente. (8)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico va en base a la clasificación clínica modificada de Bell así como los signos radiológicos. Ante la sospecha de enterocolitis debemos de solicitar biometría hemática completa para ver recuento leucocitario la leucopenia se asocia a peor pronóstico, la trombocitopenia conlleva riesgo de sangrado se asocia a necrosis intestinal y empeoramiento clínico, otro dato de necrosis intestinal es la acidosis metabólica y la hiponatremia, Por lo que se debe tomar proteína C reactiva, electrolitos séricos, gasometría arterial, sangre oculta en heces que se puede encontrar hasta en un 22 a 59% de los casos, azúcares reductores en heces que indica de la mal absorción de carbohidratos frecuentemente asociada a la ECN. Ante la posibilidad de sepsis ya que el 30% se asocian a bacteremia se sugiere tomar hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y citoquímico, líquido de ascitis por paracentesis para cultivo y

gram; ningún parámetro de laboratorio es específico. Si son persistentes nos indican progresión de la gravedad y mal pronóstico de la enfermedad. (10,27)

Radiológicamente en etapas iniciales de la enfermedad son inespecíficos como dilatación de asas y edema de la pared intestinal, la neumatosis intestinal se presenta en el 95%, como signo que define a la enterocolitis necrotizante, el gas en el sistema de la vena porta en el 30%, se asocia a una elevada mortalidad siendo hallazgo de mal pronóstico especialmente en recién nacido de muy bajo peso menor a 1.500 kilogramos; el neumoperitoneo indica perforación intestinal, asa en centinela, en ausencia de aire libre intraperitoneal indica necrosis o perforación hasta el 12%.(10,27)

La ecografía doppler para el diagnóstico precoz de gas en vena porta antes de su aparición en la radiografía simple, engrosamiento de la pared intestinal, sin embargo la ausencia de estos hallazgos no excluyen la enfermedad, principalmente cuando existe sospecha clínica no confirmada por radiología.La detección de ascitis en un 43% ecográficamente presenta necrosis intestinal subyacente, y constituye una indicación para la paracentesis. (27)

CLASIFICACIÓN DE BELL MODIFICADA DE WALSH Y KLEGMAN 1986

(10,6,27,2,8)

ETAPA	SIGNOS SISTÉMICOS	SÍGNOS DIGESTIVOS	RADIOLOGÍA
Ia:LA SOSPE- CHA	APNEA,BRADICARDIA, LETARGÍA, INESTABILIDAD DE LA TEMPERATURA	RESIDUOS, DISTENSIÓN, VÓMITOS	NEGATIVA
Ib: SOSPE- CHA	IGUAL QUE Ia	SANGRE HECES	EN NEGATIVA
Ila:ENCcon FIRMA-DA LEVE	IGUAL QUE Ib	ILEO, HIPERSENSIBI- LIDAD	DILATACIÓN, ILEO,NEUMA- TOSIS
Ilb:ECNcon FIRMA-DA MODERADA	IGUAL QUE Ila, ACIDOSIS, TROMBOPENIA	HIPERSENSIBILIDAD, MASA.	IGUAL QUE Ila, GAS PORTAL, ASCITIS O NO
Illa:ECN AVANZAD A GRAVE	APNEA,ACIDOSIS,HIPOTE NSION,BRADICARDIA,NE UTROPENIA, CID.	PERITONITIS, DISTENSIÓN, ERITEMA	IGUAL QUE Ilb, ASCITIS
IIIb:ECN AVANZAD A GRAVE PERFORA- CION	IGUAL QUE IIIa	IGUAL QUE IIIa	IGUAL QUE IIIa NEUMOPERI- TONEO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ECN debe diferenciarse de dos tipos de enfermedades sistémicas y gastrointestinales, entre las primeras se encuentran: sepsis con íleo, neumotórax con neumoperitoneo, enfermedad hemorrágica del recién nacido, deglución de sangre materna y necrosis intestinal postasfixia. Dentro de las enfermedades gastrointestinales destacan el vólvulos, mal rotación intestinal, colitis pseudomembranosa, enfermedad de Hirschsprung, invaginación intestinal, tromboembolia de la arteria umbilical, perforación intestinal espontánea o por el uso de sonda orogástrica, úlcera por estrés, íleo meconial y alergia a la proteína de la leche. El diagnóstico de ECN es difícil porque a veces no se pueden observar los signos patognomónicos, en una radiografía simple de abdomen como la neumatosis intestinal y gas en vena. (2,14,26)

COMPLICACIONES Y SECUELAS

- Falla orgánica múltiple (se presenta en el 80%)
- Hemorragia hepática intraoperatoria (se presenta en un 11.8%)
- Fístulas enteroentericas y enterocutáneas (se presenta en menor frecuencia y en pacientes con necrosis intestinal extensa)
- Absceso (la capacidad inmunológica disminuida influye para desarrollar peritonitis difusa y con baja incidencia para la formación de abscesos).
- Síndrome del intestino corto (es la complicación más grave a largo plazo).
- Estenosis (se presenta en 10-25% en los que requirieron tratamiento médico con drenaje peritoneal y el doble en los que se les realizó resección intestinal la localización más frecuente es cólica.
- Secuelas: síndrome de mala absorción fístulas, colestasis, obstrucción secundaria a bridas en un 5%. (30,27)

Al menos el 10% de los pacientes con ECN desarrollan una o más complicaciones. (26)

TRATAMIENTO

El tratamiento varía según el estadio en que se encuentre el paciente. El manejo inicial consiste en la restricción de la vía oral por aproximadamente 10 a 14 días, descompresión gástrica, líquidos endovenosos, nutrición parenteral y antibióticos de amplio espectro, para los casos confirmados se debe indicar antimicrobiano, los pacientes deben ser monitoreados continuamente, cuando se trata de estadio II el tratamiento se prolonga de 7 a 14 días; los antibióticos utilizados son ampicilina, gentamicina, clindamicina o metronidazol, si se trata de estadio III requiere de soporte cardiovascular y respiratorio intensivo además de considerar la intervención quirúrgica. La indicación absoluta para realizar cirugía es la perforación intestinal que radiológicamente se identifica con neumoperitoneo, así como las indicaciones relativas son eritema de la pared abdominal, masa palpable, portograma aéreo, deterioro clínico, acidosis metabólica persistente, trombocitopenia, falla ventilatoria, signos de hipoperfusión. (10,27,2)

Los dos procedimientos quirúrgicos utilizados son la laparotomía exploradora y el drenaje peritoneal. (10,12,27,16,7)

La laparotomía es un método tradicional donde se realiza resección del segmento afectado con anastomosis primaria o enterostomía. (10,12,27,5)

El drenaje peritoneal primario fue propuesto en los años setentas como procedimiento inicial y temporal en recién nacidos con prematurez extrema gravemente enfermos y fisiológicamente inestables para tolerar una laparotomía. (10,12,16,7)

PRONÓSTICO

El pronóstico depende en gran parte de su detección y tratamiento precoz. (15)

Tiene una supervivencia general del 77% y una supervivencia quirúrgica 85%, después de la resección y anastomosis primaria comparada 50% con enterostomía sola. Con 9 al 14% de recurrencia, A mayor edad y peso en el recién nacido tiene mayor supervivencia. (26)

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ECN constituye una emergencia gastrointestinal en el neonato, asociada a prematuridad, su pronóstico es grave y la mortalidad es inversamente proporcional a la edad gestacional. Los grupos más afectados son los recién nacidos con peso extremadamente bajos menor a 1000 gramos y menos de 28 semanas de edad gestacional, donde ocupa la tercera causa de muerte a esta edad. (15,6)

La etiología de la ECN es multifactorial lo que conlleva una infección secundaria, a la aparición de gas intramural, necrosis de la pared y perforación intestinal. En nuestro Hospital encontramos una incidencia de 28.9% nacimientos prematuros, siendo el porcentaje restante recién nacidos de término, otro de los problemas a que enfrentamos es que es un hospital de concentración, y nuestra incidencia de ECN puede variar, sin embargo no se conoce la morbimortalidad en el área de Cuidados Intensivo Neonatales por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la morbi-mortalidad de los pacientes con enterocolitis necrosante en el área de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital “Mónica Pretellini” en el periodo del 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010”?

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se justifica ampliamente por tres razones:

Científica: conocer cuál es la principal causa y frecuencia por la que se desarrolla la enterocolitis necrosante en los pacientes que ingresan a las áreas de Cuidados Intensivos Neonatal, en nuestra unidad, ya que existen varios factores de riesgo en nuestra población. El factor más importante es la prematurez.

Política: Determinar la muerte neonatal secundaria a enterocolitis en la institución.

Administrativa: proponer medidas a mejorar la causa de la morbimortalidad reduciendo días de estancia, procedimientos quirúrgicos que implican mayor presupuesto, asimismo unificar criterios para el manejo de dicha patología.

Ya que en estados unidos de Norteamérica se tiene un gasto de 138,000 a 238,000 mil dólares por paciente con ECN, nacen al año 700,000 mil niños de los cuales 2,500 mil tienen ECN.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

“La morbi-mortalidad por enterocolitis necrosante en el área de cuidados intensivos neonatales del Hospital “Mónica Pretellini” es igual a la que se reporta a nivel mundial (5-30%)”.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la morbi-mortalidad en recién nacido de la enterocolitis necrosante, en el área de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Perinatal “Mónica Pretelini” del 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

ESPECIFICOS

- Identificar las principales causas de morbilidad por enterocolitis en las áreas de Cuidados Intensivos Neonatal.
- Determinar la mortalidad por enterocolitis necrotizante en pacientes neonatales en las áreas de Cuidados Intensivos Neonatal.
- Informar los resultados a las autoridades correspondientes.
- Identificar la distribución de la enterocolitis necrotizante de acuerdo a género.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
GENERO	Clasificación de hombres y mujeres teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.	Expresión de la identidad de género de una persona, imagen que una persona presenta tanto así misma como a los demás, y que muestra su masculinidad o feminidad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino O Masculino
PESO	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la tierra. El peso se mide en unidades de fuerza como pondios se expresa en Kilogramos.	Peso al nacimiento reportado en gramos.	Cuantitativa Continua	Gramos
EDAD GESTACIONAL	Edad de un feto o recién nacido, habitualmente expresado en semanas a partir del primer día de la última regla de la madre.	Edad en semanas al momento del nacimiento	Cuantitativa Continua	Semanas De Gestación
APGAR	Valoración del estado físico del recién nacido	Escala que califica el estado general	Cuantitativa	7-10 vigoroso condición satisfactor

	que suele realizarse al minuto	del RN al momento del nacimiento.	Ordinal	ia
	Y a los 5 minutos después del parto con cinco factores que reflejan la capacidad del recién nacido para adaptarse a la vida extrauterina y la respuesta a la reanimación; Se valora frecuencia cardiaca esfuerzo respiratorio, irritabilidad refleja, tono muscular y coloración. Asignándole una puntuación mínima 0 y normal 2.			4-6 depresión leve Menor o igual a 3 depresión grave
	Con una escala que va del 0 al 10.			

FACTORES DE RIESGO		Presencia de : prematurez apgar bajo al nacimiento asfixia perinatal peso bajo al nacimiento cateterización de la arteria umbilical alimentación enteral artificial		
	Circunstancia o situación que aumenta la probabilidad de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	cardiopatía congénita sepsis enfermedad de membrana hialina colonización bacteriana anormal policitemia preclampsia materna Inestabilidad hemodinámica consumo de drogas choque	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presencia O Ausencia

ENTEROCOLITIS NECROSANTE	Inflamación aguda del intestino que suele afectar a los recién nacido principalmente			I a
	Con peso inferior al normal, se caracteriza por necrosis isquémica de la mucosa	Se utilizará la clasificación de Bell modificada de Walsh y Kliegman para ECN. Ver anexo	Cualitativa	I b
			Ordinal	II a
	Gastrointestinal que puede llevar a peritonitis y perforación intestinal.			II b
COMPLICACIONES	Termino utilizado para describir problema médico adicionales que se desarrollan			
	Después de un procedimiento, tratamiento o enfermedad.	Falla orgánica múltiple		
	Están directa o indirectamente relacionados con un procedimiento, conocido como	Hemorragia hepática intraoperatoria	Cualitativa	Presencia
	Riesgo del procedimiento a un tratamiento como efecto colateral o Toxicidad, o se	Fístulas enteroentericas y enterocutáneas	Nominal	O
	Absceso	Dicotómica	Ausencia	
	Síndrome del intestino corto			
	Estenosis			
	Presentan en el curso de un enfermedad como parte de su historia natural o curso Clínico.			
SECUELAS	Cualquier trastorno que se produzca como resultado de una enfermedad, una			
	Terapéutica o una lesión, como ejemplo parálisis consecuencia de poliomielitis,	síndrome de mala absorción	Cualitativa	Presencia
	Sordera como la administración de agentes ototoxicos, bridas por cirugía abdominal	fístulas	Nominal	O
	Previa.	colestasis	Dicotómica	Ausencia
	obstrucción secundaria a bridas			

TRATAMIENTO	<p>Cuidado y atenciones prestadas a un paciente al objeto de combatir, mejorar o prevenir una enfermedad, trastorno morbooso o lesión traumática. Encaminado a ser Curativo, paliativo, profiláctico, conservador. Puede ser farmacológico y quirúrgico.</p>	<p>Puede ser médico o quirúrgico dependiendo de la etapa</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>Médico O Quirúrgico</p>
EGRESO	<p>Es la salida del establecimiento de un paciente internado, puede ser egreso de un Paciente vivo que es la finalización del periodo de internación por cura, mejoría o Inalteración de su estado incluye alta médica, traslado a otro establecimiento, retiro Voluntario u otra situación que no sea defunción. Egreso del paciente fallecido finalización del periodo de internamiento por fallecimiento del paciente. No se considera egreso cuando la definición ocurre en el trayecto al establecimiento, consultorio o defunciones fetales.</p>	<p>Motivo por el cual se egresa el paciente del servicio</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>Mejoría O Muerte</p>

UNIVERSO DE TRABAJO: Se tomaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrosante que se encuentran en el archivo del Hospital del 1ero de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de enterocolitis.
- Expedientes de pacientes de cualquier edad y sexo hospitalizados por enterocolitis.
- Expedientes de pacientes que hayan nacido en esta unidad.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con sepsis primaria.
- Expedientes de pacientes con íleo.
- Expedientes de pacientes que presenten malformación digestiva.
- Expedientes de pacientes trasladados a otras unidades.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes incompletos.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN: Se utilizó una hoja de recolección de datos previamente diseñada para el estudio.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Previa autorización del protocolo por el Comité de Enseñanza, Investigación y Capacitación del Hospital “Mónica Pretellini”, y cumpliendo con los criterios de inclusión, se procedió a solicitar al archivo clínico del hospital los expedientes para su revisión y obtención de los datos requeridos, de un periodo de tiempo del 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010, consignándolos en la hoja recolectora diseñada para el estudio, se codificaron las respuestas y se realizó la base de datos para el análisis de los resultados.

Posteriormente se obtuvo la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, para variables cuantitativas media y desviación estándar, para variables cualitativas ordinales mediana y rangos y para variables cualitativas nominales frecuencia y porcentaje. Se utilizó el software estadístico SPSS v. 15 para Windows. Los resultados se presentan en gráficas.

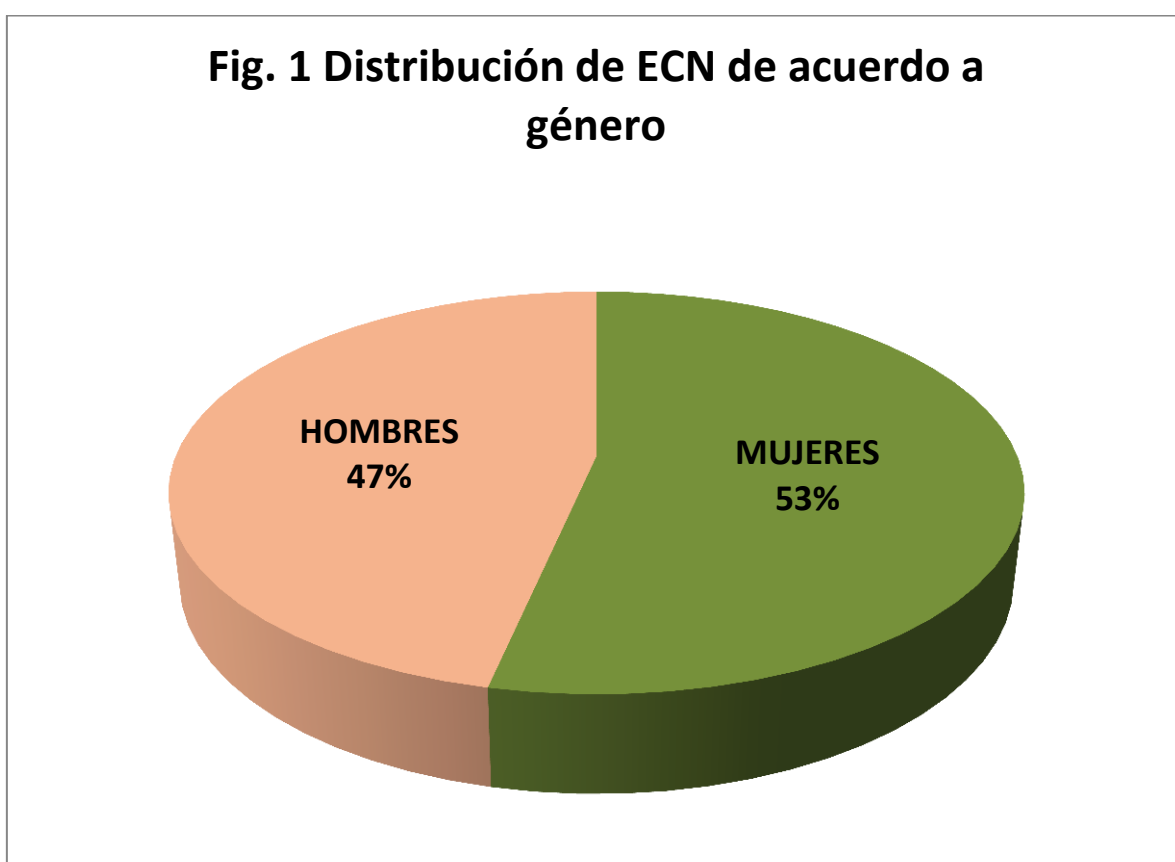
IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio no tiene implicaciones éticas dado que es un estudio retrospectivo con revisión de expedientes clínicos. No se requiere de consentimiento informado por que el objeto a estudiar no son seres humanos. Los datos se manejaron con estricta confidencialidad y anonimato. El artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en sus apartados que hablan sobre la clasificación según el riesgo. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de la investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

La investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros.

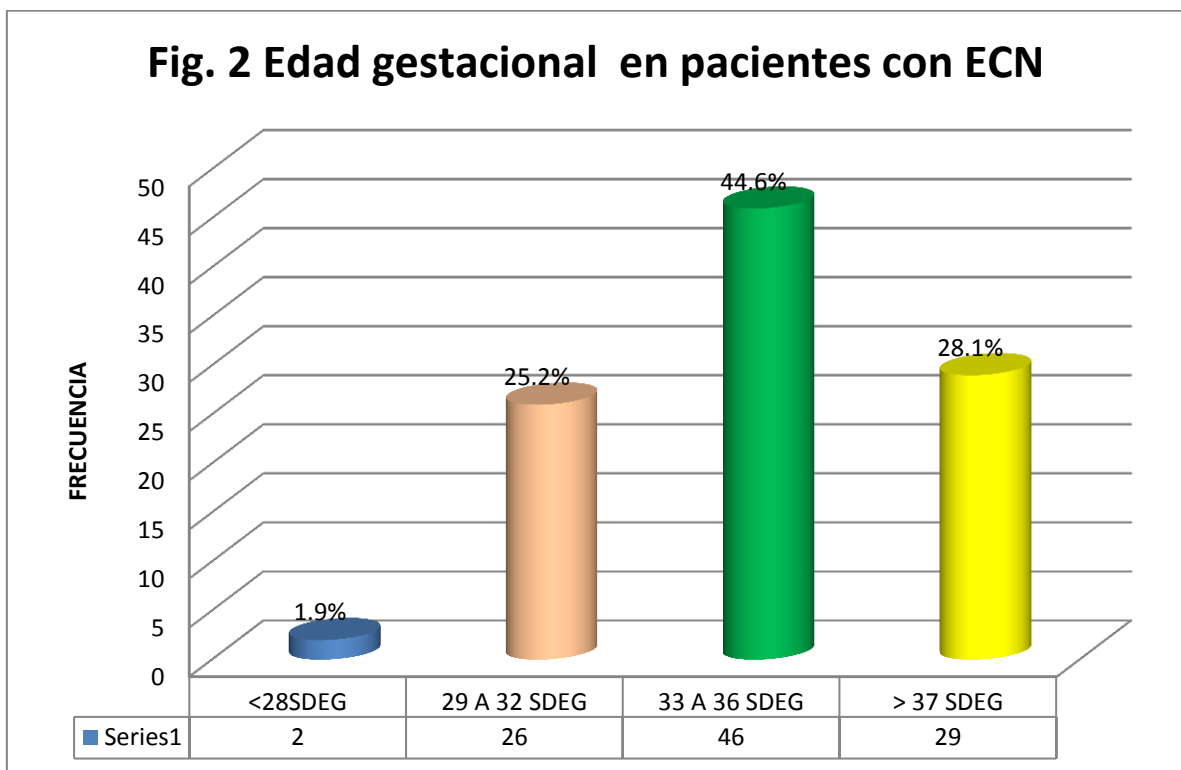
RESULTADOS

Se incluyeron a 103 pacientes que contaron con el diagnóstico de ECN, 48 hombres y 55 mujeres (Fig. 1).

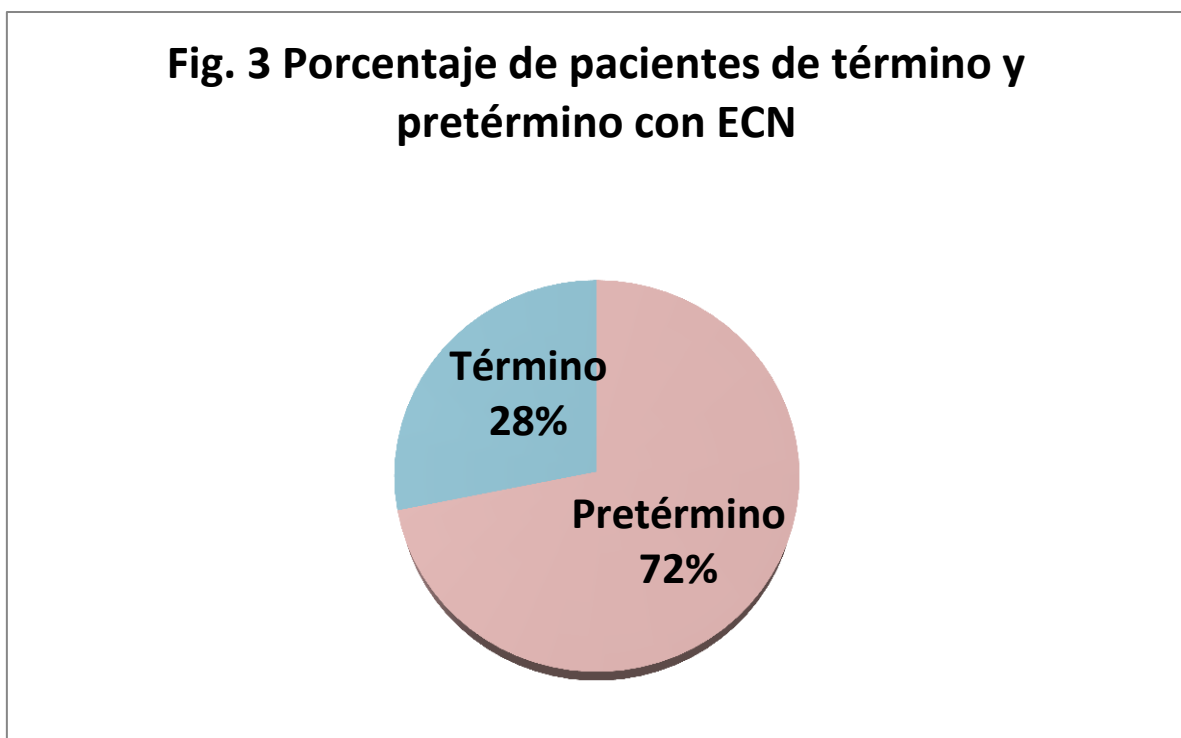


Fuente: Expendientes del Hospital Materno perinatal Monica Pretelini. Período de 1ero de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

En cuanto a la edad gestacional 74 fueron prematuros y 29 de termino (fig.2)

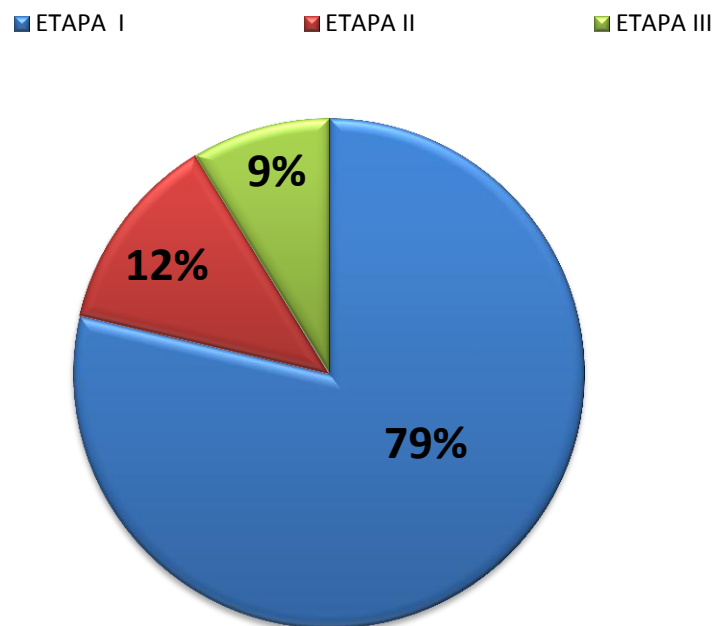


Fuente: Expedientes del Hospital Materno Perinatal MonicaPretelini. Periodo de 1ero. De marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.



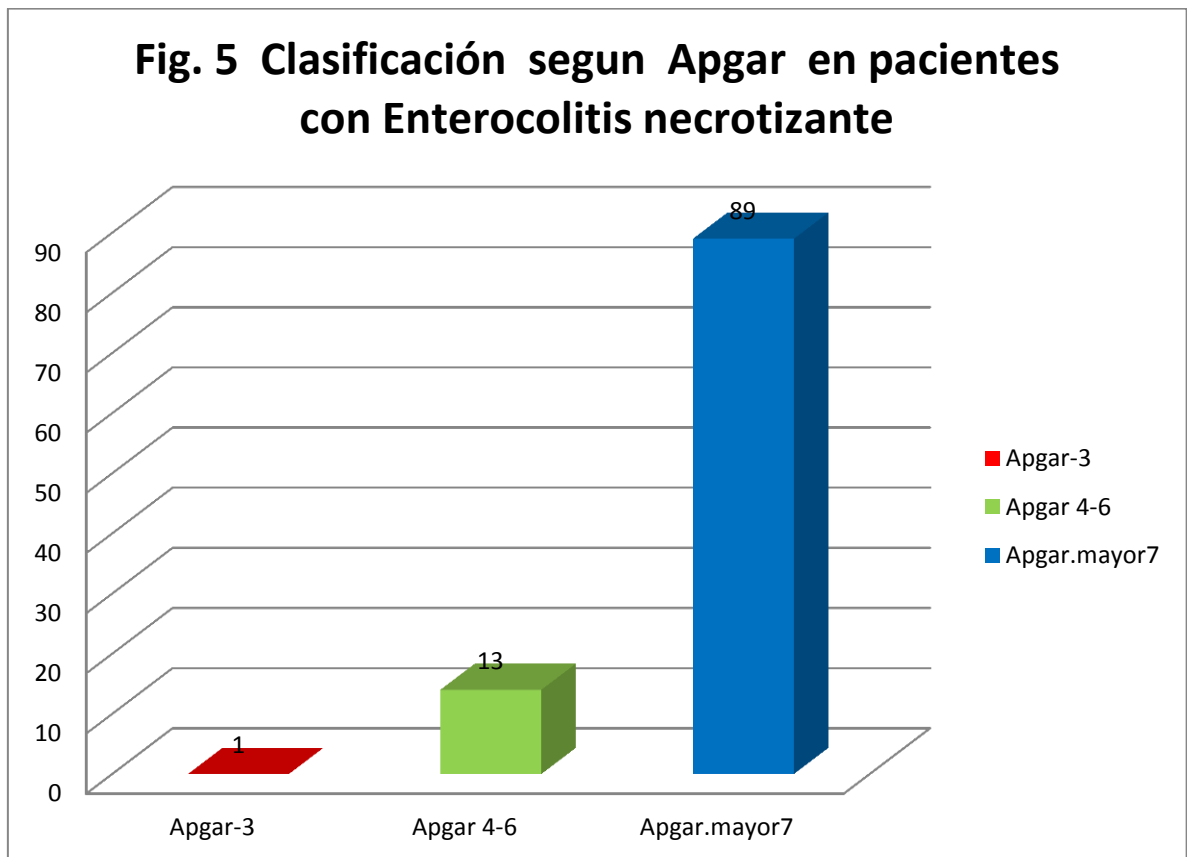
En cuanto a la clasificación de Bell, encontramos tres etapas de ECN de acuerdo a la gravedad, 81 pacientes en estadio I; en el estadio II fueron 13 pacientes y en el estadio III fueron 9. (Fig. 4)

Fig. 4 Etapa de ECN de acuerdo a la clasificación de Bell.



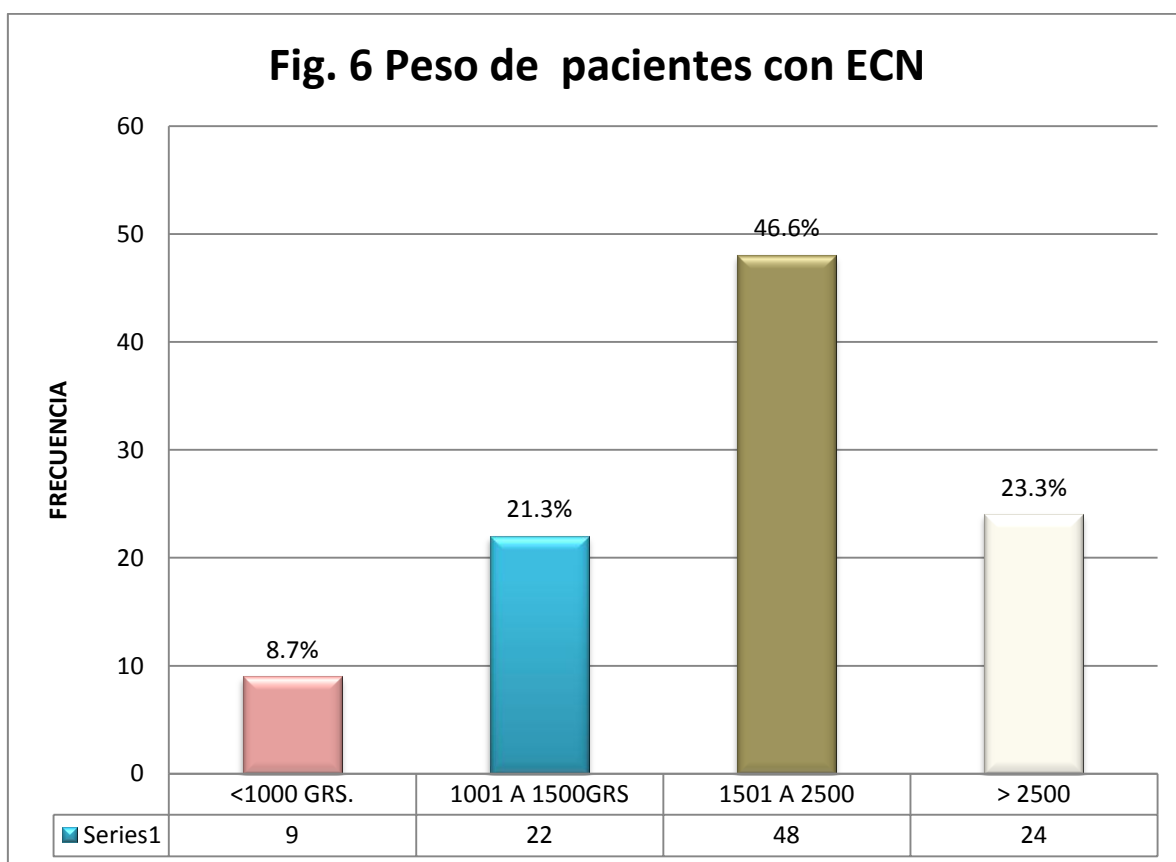
Fuente: Expedientes del Hospital Materno perinatal MonicaPretelini. Periodo de 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

En cuanto a la clasificación de Apgar se encontraron 89 pacientes mayor de 7, 13 pacientes con apgar entre 4 y 6, y solo 1 paciente menor a 3 (figura 5).



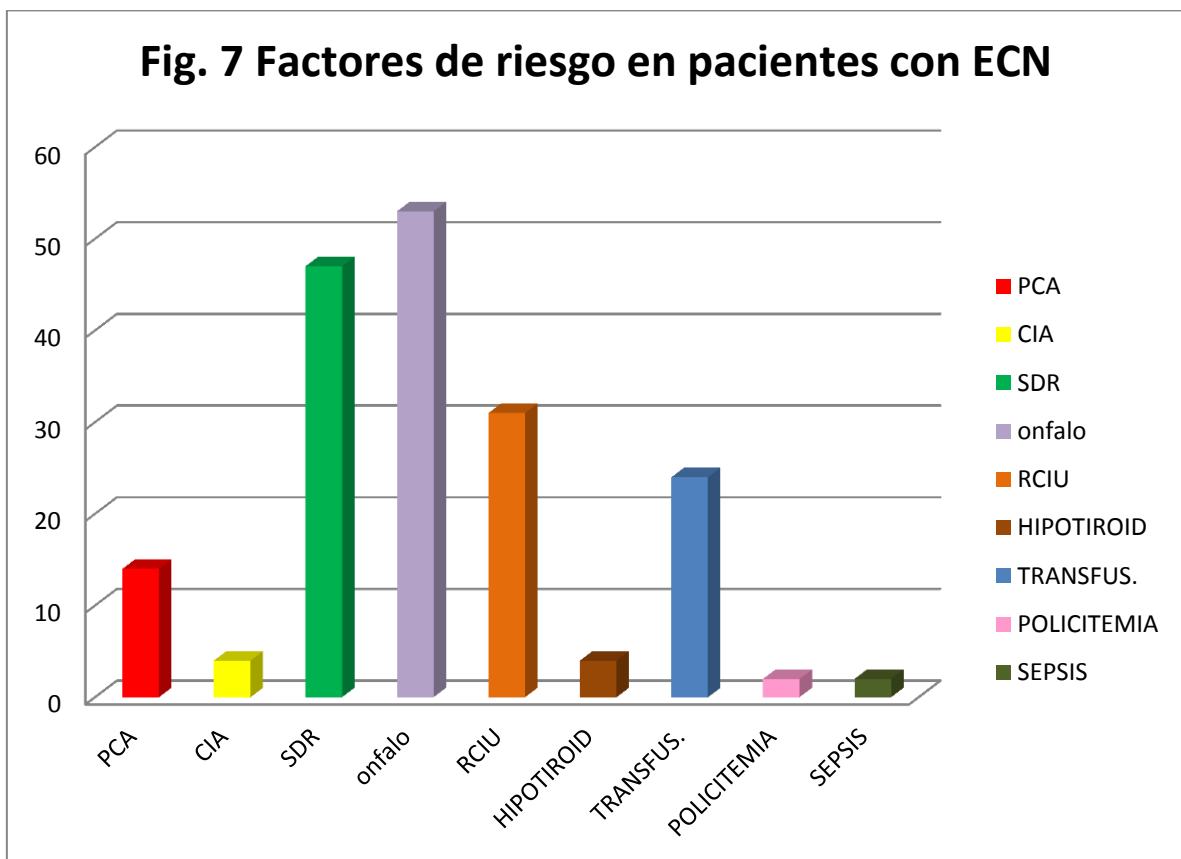
Fuente: Expedientedel Hospital Materno Perinatal MonicaPretelini. Periodo de 1er. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

El peso al nacer de los pacientes con ECN fue: 9 pacientes con un peso < de 1000gr.; 22 pacientes con un peso de 1001 a 1500gr.; 48 pacientes pesaron de 1501 a 2500mg y 24 pacientes tuvieron un peso mayor a 2500 gr (Fig. 6).



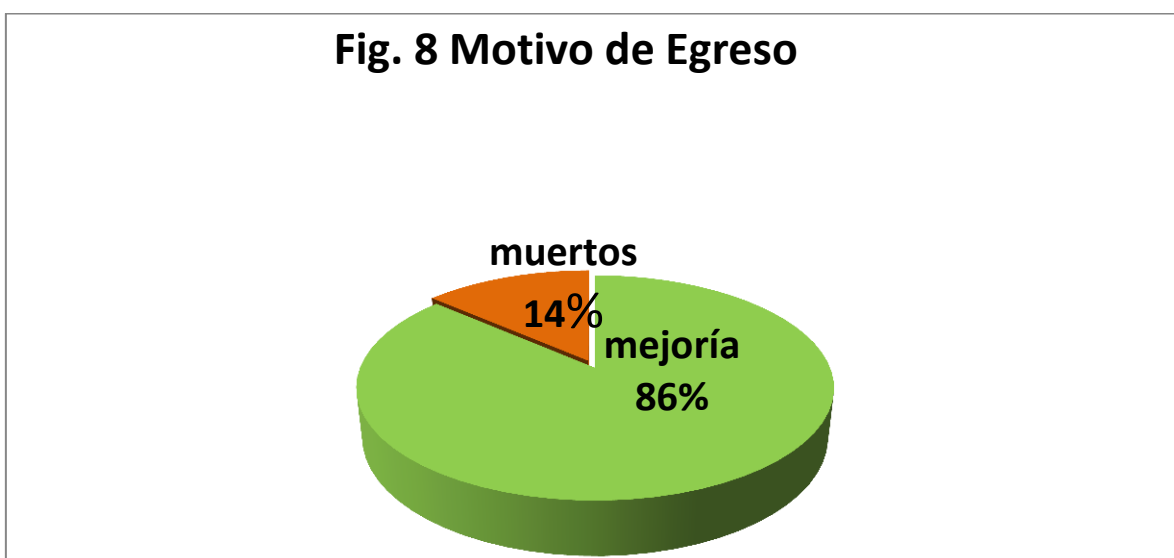
Fuente: Expendientes del Hospital Materno Perinatal Monica Pretelini. Periodo de 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

Los factores de riesgo encontrados en estos pacientes fueron: cardiopatías como persistencia del conducto arterioso y comunicación auricular, retardo en el crecimiento intrauterino, síndrome de distres respiratorio, onfaloclistis, madre con hipotiroidismo, transfusiones sanguíneas, policitemia, sepsis, cabe mencionar que algunos pacientes presentaban 2 o más factores de riesgo para la presencia de ECN.(Fig. 7).



Fuente: Expendiente del Hospital Materno Perinatal Monica Pretelini. Período de 1ero. de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

El motivo de egreso fue: 89 vivieron y fueron egresados por mejoría, hubo 14 defunciones, lo que corresponde a una Mortalidad del 14%.(Fig. 8)



Fuente: Expedientes del Hospital Materno Perinatal Monica Pretelini. Periodo de 1ero de marzo de 2009 al 31 de diciembre de 2010.

DISCUSIÓN

La enterocolitis necrotizante es la patología gastrointestinal más frecuente en la población neonatal con una mortalidad global del 5% al 30% en series publicadas a partir de 1990 a la fecha, con una mortalidad del 14% en el “Hospital Monica Pretelini” y a su vez está relacionada de manera inversamente proporcional al peso y edad gestacional, ya que a menor edad gestacional y peso incrementa pudiendo llegar hasta un 50% en menores de 1500 gramos. A nivel nacional varía según la población estudiada en diversos hospitales debido a que algunos son de concentración y otros manejan población abierta. (15,10,27,28,2,14,26)

En relación a la distribución de la enterocolitis por género, está reportado que es más frecuente en el sexo femenino (53% fueron mujeres y 47% hombres), lo que se asemeja a lo encontrado en este estudio, que fue femenino 52% y masculino 48%, pero la literatura no reporta la existencia de predominancia racial, sexual o social. (27,14,26)

Otro dato es que el 28% de la población de estudio fueron recién nacidos de término, el 72% fueron prematuros, y el 67% prematuros de peso menor a 1500 gramos, lo que confirma que esta patología afecta mayormente la población de recién nacido pretérmino y el factor de riesgo más importante comparándolo con la literatura mundial y nacional corresponde a la prematuridad en un 90%, variando esta según la atención de la población abierta o selección de los casos de riesgo en hospitales de 3er nivel dedicados a la atención exclusiva de paciente con embarazos de alto riesgo. (15,10,6,11,30,27,28,14,26)

En relación a la presentación de la enfermedad por estadios, corresponde a la sospecha un 79%, de certeza y complicaciones en un 21%.

La mortalidad fue de 14% , a nivel global en la población estudiada correspondió a estadios en la etapa I mortalidad del 4%, etapa II un 30% y etapa III un 66%, en comparación con la literatura Europea el estadio I tuvo una mortalidad de 8%, estadio II del 10% y III del 54%.(10,6,11,30,26)

Los factores de riesgo encontrados en este estudio fueron prematurez, hipoxia, cardiopatías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, retraso del crecimiento intrauterino, cateterismo umbilical, hipotiroidismo, policitemia, transfusiones, sepsis.

Como ya se ha reportado en la literatura mundial, la enterocolitis continua siendo de etiología desconocida, aunque existen múltiples teorías que van encaminadas a explicar los eventos y mecanismos por los cuales se presenta, pues se trata de una patología de carácter multifactorial. (10,25,18,27,17,14,26,22,9)

Se aceptó la hipótesis de trabajo como verdadera, rechazando la hipótesis nula.

Las limitaciones de estudio fueron: la falta de algunos expedientes.

CONCLUSIONES

1. La enterocolitis necrosantepredomina principalmente en los neonatos con prematurez.
2. Los factores de riesgo mayormente encontrados son el síndrome de distres respiratorio, cateterización de los vasos umbilicales, retardo en el crecimiento intrauterino, cardiopatías congénitas, hipotiroidismo, cambios hipoxico- isquémico, policitemia, sepsis.
3. La mortalidad encontrada fue de 14%.

BIBLIOGRAFIA

1. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, and cols. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *SHOCK* 2007; vol.27, No. 2, pp.124-133.
2. Bárcenas I, Ochoa E, Rodríguez I. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González desde el 1 de agosto del 2005 hasta el 31 de julio del 2006. *MedUnivers* enero-marzo 2007, vol 9, No 34: 13-19
3. Bell msternbergjl, Feign rd: neonatal necrotizing enterocolitis, therapeutic decision based upon clinical ataging, *annsurg*, 1978; 187: 1-7
4. Bertino E.MD, Giuliani F. MD, et. al.NecrotizingEnterocolitis: Risk Factor Analisis and Role Of Gastric Residuals in Very Low BrinthWeigth Infants *JPGN* 2009,Vol48, No.4, pag. 437-442.
5. Carter BM, Rodríguez I, Holditch D. Risk factors for NEC in preterm infants: How Race, Gender and Health status Contribute. *Adv Neonatal Care* 2008; 8(5),285-290.
6. Castagnaro MC, López J, Góngora AM. Radiografía directa de abdomen y correlación clínica en la enterocolitis necrotizante. *Res ArgRad* 2009,Vol 73, No 1:65-73.
7. Clark RH, Gordon P,Walker WM,Caracteristicas of patients who die of necrotizing enterocolitis, *J Perinatol*.2012; (32): 199-204.
8. Cuello G, Gonzalez D.D, En recién nacidos prematuros los probióticosdisminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante. *Evid. Pediatr*. 2011;7:58.

9. Cuenca E, Martínez V y cols. Enterocolitis necrotizante neonatal: factores de riesgo y morbimortalidad. *Rev de Cir Infant* (2010) 97, 97-104.
10. De La Torre CE, L. Martínez, R. Aguilar, S. Barrena y cols. El riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con cardiopatía congénita. *Cirped* 2010; 23: 103-106.
11. Deshpande G, Patole S, et al. Probiotic for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates- The past, present and the future. *East J med.* 2010; (15): 168-174.
12. Dominguez K M, Moss L. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 39 (2012) 387-401.
13. Fustiñana C.A. MD. Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante *Rev. Hosp. Ital. B. Aires* 2011, vol. 31 No. 4 pag. 1-6.
14. Gephart SM, McGrath JM et al. necrotizing Enterocolitis Risk. *Advanc N Care*, 2012, vol 12, No 2: 77-87.
15. Gregory KE, De Forge. Necrotizing Enterocolitis in the Premature Infant. *Advances in Neonatal care* 2011. volumen 11, No. 3, pp. 155-164.
16. Hunter C, Upperman J, Ford H, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature Infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatric Res* 2008; vol 63; No 2: 117-23
17. Hunter CJ, Podd B, Ford HR, Camerini V. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *J Perinat* 2008; 28: S9-S13.
18. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et. al. Fecal Microbiota in premature Infants Prior To Necrotizing Enterocolitis. *Plos One* 2011, vol. 6(6): e20647.
19. Neu J, Mihatsch W, MD. Recent developments in Necrotizing enterocolitis. *JPEN J Nutr Enteral Parenter* 2012, volumen 36. No. Suppl 1 páginas 30S a 35S.

20. Neu.J; Walker A, M.D. Necrotizing Enterocolitis, *N. Engl. J. Med.* 2011;364:255-64.
21. Oktavia S.Y, Wasif GS MD. A five year retrospective clinical outcome on necrotizing enterocolitis among neonates of university hospital, Kelantan, Malaysia *Intern Journ of collabresch on intern med.* 2010, volumen 2.No4 páginas 83-94
22. Onofre A, García C. Rol de las Imágenes en el diagnóstico de enterocolitis necrotizante del recién nacido. *Res Per de Rad* 2008, Páginas 4-10.
23. Paul D.A, MD, Novitsky A.MD, Zhao Y.MD, Increased odds of Necrotizing Enterocolitis After Transfusion of Red Blood Cells in Premature Infants. *Pediatrics* 2011, 127:635-641.
24. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Clifford E and Mehta K., prevention of necrotizing in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatr* 2007; 119; e 164 e 170.
25. Prada SJ, Palomino A, Sierra JS. Enterocolitis necrozante. *Med UNABabril* 2008, vol 11, Número 1: 37-43.
26. Röss P C, Perks P, Abad A. Nutritional Management of the Infant with Necrotizing Enterocolitis. *Pract Gastroenterol* 59 (2008) 47-60.
27. Schnabl KL et al, Necrotizing enterocolitis. A multifactorial disease With no cure. *World J. Gastroenterol* April 2008 14(14); 2142 :2163.
28. Upadhyaya VD, Pandey A et al. Is Pneumoperitoneum an absolute for surgery in necrotizing enterocolitis. *World J pediatr.* 2008;4(1):41-44.
29. Walsh MC, Kliegman RM. Modificado de walsh, kliegman. necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *pediatrclin north am* 1986;33: 179-201.

30. Yee W H, Yoon W, Lee S, et al. Incidence and timing of presentation of Necrotizing Enterocolitis in preterm infants. *pediatr* Vol. 129 No. 2 2012; 298:304.
31. Young C, Sharma R, Neu J, et al Biomarcadores para recién nacidos con riesgo de enterocolitis necrotizante. *Pediatric Research* (2009)65, 91R-97R.

