



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TEMA:

“Correlación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019”

AUTOR:

Dra. Schettino Villalba, María Dolores

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR:

Dra. Massache Young, Cecilia Edith

Guayaquil, Ecuador

03 de mayo del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Schettino Villalba María Dolores**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR (A)

f. _____

Massache Young Cecilia Edith

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____

Vinces Balanzategui Linna

Guayaquil, a los 03 del mes de mayo del año 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Schettino Villalba María Dolores

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Correlación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019**”, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 03 del mes de mayo del año 2021

EL AUTOR (A)S

f. _____
Schettino Villalba María Dolores



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN

Yo, **Schettino Villalba María Dolores**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Correlación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 03 del mes de mayo del año 2021

EL (LA) AUTOR(A):

f. _____

Schettino Villalba María Dolores


REPORTE DE URKUND

Curiginal

Document Information

Analyzed document	TESIS SCHETTINO MARIA.docx (D108757621)
Submitted	6/13/2021 5:10:00 PM
Submitted by	
Submitter email	dra.schettino@hotmail.com
Similarity	4%
Analysis address	posgrados.medicina.ucsg@analysis.urkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc144e.pdf Fetched: 2/11/2020 6:28:57 AM	 1
W	URL: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Enterocolitis%20necrotizant.%202019_0.pdf Fetched: 6/13/2021 5:11:00 PM	 1
W	URL: http://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/UNC/3479/P016_45872483_S.pdf%3Fsequenc e%3D1%26isAllowed%3Dy	 5

Agradecimiento

Agradezco en primer lugar a Dios, por permitirme ingresar a este programa de posgrado tan esperado, a mis padres por alentarme a seguir todas mis metas, a mi esposo por ser mi apoyo durante estos 4 años de exigente estudio, a mis maestros, compañeros, a la Dra. Cecilia Massache por orientarme en mi proyecto de tesis y un agradecimiento muy especial a la Dra. Jéssica Proaño, quien estuvo a mi lado desde el primer día de mi residencia médica, guiándome, enseñándome, y quien sin duda alguna influyó en mi formación académica, profesional y humana, forjando a la pediatra que ahora soy.

Dedicatoria

Este logro se lo dedico a mi familia, padres, hermanos, mi esposo y sobre todo a mi hija Ana Paula, quien terminó de enseñarme a ser pediatra, a entender lo que siente una madre y a desarrollar mayor sensibilidad hacia cada niño atendido. Así mismo dedico el presente trabajo a todo el personal de salud víctima del COVID-19, quienes impulsados por su sentido de responsabilidad y amor estuvieron en la primera línea durante esta pandemia.

“Tras los ojos de cada niño está su ternura e inocencia, ayudemos a conservarla y darles la mejor calidad de vida como pediatras dedicados y humanos”.

Índice

Agradecimiento.....	vi
Dedicatoria	vii
Índice	viii
Índice de Tablas.....	ix
Resumen	xi
Abstract.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
1. EL PROBLEMA.....	2
Justificación del Problema	2
Aplicabilidad y utilidad de los resultados del estudio	3
Planteamiento del Problema	4
2. OBJETIVOS	4
Objetivo General.....	4
Objetivos Específicos	4
3. MARCO TEORICO	5
Descripción de la enterocolitis necrotizante.....	5
Epidemiología	5
Factores de Riesgo asociados.....	7
Fisiopatología.....	8
Inmadurez del huésped.....	9
Alimentación enteral.....	11
Microbiota intestinal.....	11
Isquemia.....	12
Anemia	12
Manifestaciones Clínicas.....	13
Criterios Diagnósticos	14
Diagnóstico clínico.....	14
Evaluación de laboratorio	15
Diagnóstico por imágenes.....	16
Microbiología	17
Diagnóstico Diferencial	18
Tratamiento	19
Medidas de Soporte	19
Tratamiento Antibiótico Empírico	20
Tratamiento Antibiótico Dirigido	20
Tratamiento Quirúrgico.....	21
Complicaciones	22
Prevención	23
¿Pueden las transfusiones de glóbulos rojos causar enterocolitis en recién nacidos prematuros?.....	23
Lesión intestinal asociada a transfusión (TRAGI).....	25
¿Hay algún mérito en retener alimentos al momento de la transfusión?	26
Mecanismos de lesión propuestos.....	27
Mecanismos inmunes.....	27
Lesión por almacenamiento de glóbulos rojos	28
Lesión por reoxigenación en el intestino anémico	30
Evidencia Científica	31

4. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	36
5. MÉTODOS	36
Materiales y Métodos.....	36
Diseño de la Investigación.....	37
Participantes del estudio.....	37
Criterios de Inclusión.....	38
Criterios de Exclusión.....	39
Método de recolección de datos.....	40
Variables.....	40
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
7. RESULTADOS.....	42
8. DISCUSIÓN.....	51
9. CONCLUSIONES	53
10. RECOMENDACIONES.....	54
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
12. ANEXOS.....	60

Índice de Tablas

1. Tabla 1. Tabla de 2x2 en estudio de casos y controles.....	38
2. Tabla 2. Clasificación del recién nacido de acuerdo a la edad gestacional al nacer.....	39
3. Tabla 3. Cuadro de operacionalización de las variables.....	41
4. Tabla 4. Población general y criterios de exclusión.....	42
5. Tabla 5. Características de la población de estudio.....	43
6. Tabla 6. ECN y prevalencia.....	44
7. Tabla 7. Relación entre transfusión de glóbulos rojos y ECN.....	44
8. Tabla 8. Tabla 2x2 entre Enterocolitis y transfusión de CGR.....	45
9. Tabla 9A. Características por peso y semanas de gestación en TANEC.....	45
10. Tabla 9B. Media de peso y semanas de gestación en grupo TANEC.....	46
11. Tabla 10A. Relación entre frecuencia transfusional y grados de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados.....	47

12. Tabla 10B. Relación entre volumen transfusional y grados de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados.....	48
13. Tabla 11. Comparación de los estadios de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados en TANEC vs No TANEC.....	49
14. Tabla 12A. Días de estancia hospitalaria en Casos (ECN: TANEC vs. No TANEC) y Controles (No ECN).....	50
15. Tabla 12B. Comparación entre días de estancia hospitalaria de niños con TANEC vs No TANEC.....	50
16. Tabla 13. Tasa de supervivencia y mortalidad en TANEC vs No TANEC.....	50
17. Tabla 14. Relación entre transfusión y desarrollo de ECN.....	51

Glosario de abreviaturas y símbolos

CGR: concentrados de glóbulos rojos

CID: coagulación intravascular diseminada

CIN: unidad de cuidados intermedios neonatales

ECN: enterocolitis necrotizante

G: gramos

Hb: hemoglobina

Hto: hematócrito

H0: hipótesis nula

H1: hipótesis alternativa

MBPN: muy bajo peso al nacer

ON: óxido nítrico

RN: recién nacido

RNP: recién nacido pretérmino

SG: semanas de gestación

TANEC: enterocolitis necrotizante asociada a transfusión de glóbulos rojos

TRAGI: lesión intestinal asociada a transfusión

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

Resumen

- **Objetivo:** Correlacionar la asociación entre transfusión de glóbulos rojos y enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérminos menores de 2,500 gramos.
- **Antecedentes:** La enterocolitis necrotizante es la enfermedad gastrointestinal más frecuente y grave en los recién nacidos especialmente prematuros y con bajo peso al nacer, de entidad multifactorial. Estudios recientes han informado una asociación entre las transfusiones de glóbulos rojos y su desarrollo. Los recién nacidos pretérmino son una población susceptible de recibir múltiples transfusiones durante su estancia en las terapias neonatales. Según la evidencia clínica actual, la enterocolitis asociada a transfusión parece ser una entidad clínica plausible.
- **Materiales y métodos:** Estudio de casos y controles retrospectivo, observacional, transversal, analítico; se incluyeron a recién nacidos prematuros de un Hospital Pediátrico de tercer nivel de Guayaquil – Ecuador, durante un periodo de 1 año (2019). La enterocolitis asociada a transfusión se definió como el inicio de los síntomas, en lactantes expuestos a paquetes globulares, dentro de las 0 a 72 horas postransfusión.
- **Resultados:** Se analizaron 278 recién nacidos, con un peso promedio de $1730,88 \pm 424,71$ g y media de edad gestacional de $33,45 \pm 2,12$ semanas. 172 se diagnosticaron con enterocolitis necrotizante. Más de la mitad de la población general (152/278) recibió al menos una transfusión eritrocitaria, de estos, el 33% desarrolló enterocolitis asociada a transfusión. La mayoría, 48%, correspondían a lactantes de muy bajo peso al nacer ($< 1,500$ g), y muy prematuros (28 – 31 SG) 46%. No se encontró relación entre la frecuencia transfusional con estadíos más severos de la enfermedad $p = 0,868$. Se halló que los neonatos con enterocolitis asociada a transfusión tuvieron 15 días de estancia hospitalaria más prolongada ($p = 0,000$; IC 95% 9,44 – 20,86) y casi 6 veces más probabilidad de morir (OR: 5,9; IC 95% 2,4 – 14,56) que aquellos con enterocolitis por otros factores. Finalmente, se determinó que no existe relación significativa entre la transfusión de concentrados de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante. (OR: 0,47; IC 95% 0,29 – 0,79).
- **Conclusiones:** La enterocolitis necrotizante es una entidad multifactorial; la transfusión de eritrocitos no es igual a causa y efecto para su desarrollo, pero

si se relaciona con un tercio de la población que es expuesta a paquetes globulares. Un recién nacido prematuro con enterocolitis asociada a transfusión tendrá días de hospitalización más prolongados y tasas de mortalidad más altas.

- **Palabras claves:** recién nacido pretérmino, anemia del prematuro, enterocolitis necrotizante, transfusión de glóbulos rojos, RBC, injuria intestinal.

Abstract

- **Objective:** To correlate the association between red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in preterm newborns under 2,500 grams.
- **Background:** Necrotizing enterocolitis is the most frequent and serious gastrointestinal disease in especially premature and low-birth-weight newborns, of multifactorial entity. Recent studies have reported an association between red blood cell transfusions and their development. Preterm newborns are a population susceptible to receiving multiple transfusions during their stay in neonatal therapies. Based on current clinical evidence, transfusion-associated enterocolitis appears to be a plausible clinical entity.
- **Materials and methods:** Retrospective, observational, cross-sectional, analytical case-control study; Preterm newborns from a third level Pediatric Hospital in Guayaquil - Ecuador were included for a period of 1 year (2019). Transfusion-associated enterocolitis was defined as the onset of symptoms, in infants exposed to blood packs, within 0 to 72 hours post-transfusion.
- **Results:** 278 newborns were analyzed, with an average weight of $1730,88 \pm 424,71$ g and a mean gestational age of $33,45 \pm 2,12$ weeks. 172 were diagnosed with necrotizing enterocolitis. More than half of the general population (152/278) received at least one red cell transfusion, of these, 33% developed transfusion-associated enterocolitis. The majority, 48%, corresponded to infants of very low birth weight (<1,500 g), and very premature (28 - 31 SG) 46%. No relationship was found between the transfusion frequency with more severe stages of the disease $p = 0,868$. Neonates with transfusion-associated enterocolitis were found to have a longer hospital stay of 15 days ($p = 0,000$; 95% CI 9,44 – 20,86) and almost 6 times

more likely to die (OR: 5,9; CI 95% 2,4 – 14,56) than those with enterocolitis due to other factors. Finally, it was determined that there is no significant relationship between the transfusion of concentrated red blood cells and the development of necrotizing enterocolitis. (OR: 0,47; 95% CI 0,29 – 0,79).

- **Conclusions:** Necrotizing enterocolitis is a multifactorial entity; erythrocyte transfusion is not equal to cause and effect for its development, but it is related to a third of the population that is exposed to blood cells. A preterm newborn with transfusion-associated enterocolitis will have longer hospital days and higher mortality rates.
- **Key words:** preterm newborn, anemia of prematurity, necrotizing enterocolitis, red blood cell transfusion, RBC, intestinal injury.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad inflamatoria severa del intestino, afectando principalmente a los recién nacidos pretérminos (RNP) y de muy bajo peso al nacer. ^(2, 12).

Los reportes de su incidencia es de uno por cada 1,000 nacidos vivos, más del 85% de los casos tienen menos de 32 semanas de gestación, y ocurre en el 15% de los que pesan menos de 1,000 g. ⁽¹²⁾.

La etiopatogenia es multifactorial y aunque no está definida claramente, se cree que la interacción de la inmadurez intestinal, la alteración de la microbiota, la alimentación enteral e isquemia, inician la lesión del tracto digestivo causando una respuesta aumentada del sistema inmune. ⁽¹²⁾.

Existen otros factores adicionales que pueden contribuir al inicio de la ECN como es la transfusión de glóbulos rojos. Varios estudios han informado la posibilidad de una asociación entre la exposición reciente a transfusiones y el desarrollo de enterocolitis necrotizante. ^(4, 11, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 35, 36).

Los recién nacidos pretérmino y en particular, los de muy bajo peso al nacer son una población susceptible de recibir múltiples transfusiones durante su estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales ^(2, 20); en los últimos años, se ha renovado el interés en los posibles eventos adversos luego de la administración de hemocomponentes, particularmente en el contexto de la asociación entre las transfusiones de concentrado de glóbulos rojos (CGR) y la enterocolitis necrotizante. ^(4, 11, 20).

Las razones biológicas por las cuales puede existir enterocolitis asociada a transfusión, llámese a esta TANEC, incluyen: la respuesta inmune a nivel intestinal ^(2, 4), la disminución del óxido nítrico en los concentrados eritrocitarios almacenados, que disminuye la actividad vasodilatadora de los eritrocitos, produciendo factores vasoconstrictores mesentéricos con isquemia intestinal, ^(2, 4, 6, 14, 20, 29), y la lesión por

reoxigenación en el intestino anémico, al transfundir CGR en anemia extrema, pudiendo alterar la perfusión esplácnica, y predisponiendo posiblemente al desarrollo de ECN. (4, 12, 20).

La mortalidad de la enfermedad continúa siendo elevada (20-50%); y las complicaciones y secuelas a corto y largo plazo en los sobrevivientes, como sepsis, colestasis, desnutrición, síndrome de intestino corto y alteración en el crecimiento y neurodesarrollo, afecta su calidad de vida. (35%). (12).

1. EL PROBLEMA

Justificación del Problema

La enterocolitis necrotizante es la enfermedad gastrointestinal más frecuente y grave en los recién nacidos especialmente prematuros y con bajo peso al nacer. (16). Es considerada de las causas principales de morbimortalidad en el neonato y hasta la actualidad no se ha logrado un verdadero impacto en su incidencia (13), la que va aumentando en las áreas de terapias neonatales, con una mortalidad que oscila entre el 20 – 30% (22). Los sobrevivientes pueden tener complicaciones y secuelas graves con repercusión sobre el neurodesarrollo del niño. (12).

Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros a nivel mundial, lo que representa el 11 % de nacidos vivos en todo el mundo y de acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud, esa cifra sigue en aumento. (5).

En el Ecuador el número de nacidos vivos cada año es de 300,000. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud, el Ecuador se encuentra entre los 11 países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros a nivel mundial con un 5.1%. Pero paradójicamente, la primera causa de mortalidad infantil en el país, basados en reportes del INEC, es la duración corta de la gestación. (15).

Si bien la enterocolitis sigue siendo una entidad multifactorial, donde se sabe que el peso al nacimiento inferior a 1,500 g y la edad gestacional menor a 32 semanas de gestación, siguen siendo los factores de riesgo más importantes, varios estudios han

informado la posibilidad de una asociación entre la exposición reciente a transfusiones de glóbulos rojos y su desarrollo. (2, 4, 11, 22).

Actualmente no se dispone de revisiones científicas en el Ecuador que investiguen relación entre la transfusión de paquetes globulares y el desarrollo de ECN. Existen varias publicaciones extranjeras con resultados heterogeneos, hallando controversia entre estudios, y no está claro si se trata de una asociación casual o de causa y efecto.

Autores como McGrady et al., Bednarek et al, Perciaccante et al, El-Dib et al, Blau et al, Wan-Huen et al, entre otros, notaron asociación entre la transfusión de eritrocitos y la ECN. (19, 26, 27, 32, 35, 36). Otros, por el contrario, no encontraron ninguna relación en sus estudios, como es el caso de Le et al, Patel RM. et al, y Sharma et al. (8, 11, 16).

El presente trabajo de titulación pretende buscar y establecer soporte de evidencia sobre si, la exposición reciente a transfusiones de glóbulos rojos se asocia con ECN en recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacer, ingresados durante un periodo de tiempo determinado en un hospital pediátrico de tercer nivel, Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, el mismo que contaba en sus unidades críticas neonatales con dos UCINes y dos CINes disponiendo de 100 camas en total, además de una sala de hospitalización neonatal con 25 camas.

De encontrar significancia estadística y considerando que los RNP se encuentran entre las poblaciones más frecuentemente transfundidas, nos haría reflexionar sobre un enfoque diferente de transfusión, talvez más conservador, o mejor aún, que nos lleve a la búsqueda de nuevas estrategias encaminadas a disminuir su frecuencia.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados del estudio

- Contar con datos locales sirviendo de base para futuras investigaciones.
- Conocer la estadística de los casos de enterocolitis asociada a transfusión y su impacto.
- Alertar que ante la necesidad de transfundir CGR a un RN prematuro se mantenga vigilancia por la posibilidad de aparición de signos y síntomas de ECN.

Planteamiento del Problema

La transfusión de concentrados de glóbulos rojos en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos se asocia al desarrollo de enterocolitis necrotizante.

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer la relación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérminos menor a 2,500 gramos, admitidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019.

Objetivos Específicos

- Establecer la prevalencia general de ECN en la población de estudio.
- Determinar la prevalencia de ECN asociada a transfusión (TANEC) en RNP < 2,500 g y correlacionar con el peso y edad gestacional.
- Correlacionar si la frecuencia transfusional se enlaza con estadíos mas graves de la enfermedad en los casos de ECN asociada a transfusión (TANEC) en RNP < 2,500 g.
- Comparar los días de estancia hospitalaria, estadíos de la enfermedad y mortalidad en los casos de ECN asociada a transfusión (TANEC) vs. los casos no asociados (no TANEC) en RNP < 2,500 g.
- Medir la frecuencia transfusional en la población de estudio.

3. MARCO TEORICO

Descripción de la enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal adquirida más frecuente en el neonato y constituye una emergencia quirúrgica, afectando predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer. ^(12, 33).

La patogénesis es multifactorial, y a pesar de ser una entidad conocida desde hace más de 100 años, su etiología aún no está claramente definida, lo que hace difícil su prevención. El hipercrecimiento bacteriano, la isquemia, y la respuesta inflamatoria sistémica intervienen de forma importante en el desarrollo del proceso. ^(12, 33).

En estadíos iniciales, los síntomas de la ECN son inespecíficos, haciendo difícil su diagnóstico, y pudiendo observarse también en sepsis. Su manejo incluye soporte respiratorio y cardiovascular, ayuno con descompresión gástrica a través de sondaje orogástrico y antibióticos de amplio espectro. Un 20-40% de los casos progresa hacia estadíos grave de la enfermedad requiriendo cirugía. ⁽¹²⁾.

Y aunque se han logrado importantes avances en el cuidado del prematuro con muy bajo peso al nacer, los reportes de mortalidad continúan siendo elevados y varían de 20 a 50% dependiente de la severidad de la ECN y la edad gestacional del neonato. ⁽¹²⁾.

Epidemiología

La incidencia mundial reportada de ECN es de uno por 1,000 nacidos vivos y es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de ECN tienen menos de 32 semanas de gestación, y ocurre en el 11-15% de los que pesan menos de 1,000 g y en el 4-5% de aquellos entre 1,001 y 1,500 g. ⁽¹²⁾.

Estudios multicéntricos basados en la población y en el hospital, coordinados por las redes de investigación neonatal en América del Norte, Europa, Australia y Nueva

Zelanda han determinado que la incidencia de ECN es de hasta el 13% entre los recién nacidos con ≤ 33 semanas de gestación o cuyo peso al nacer es $\leq 2,500$ g. ⁽²¹⁾.

En nuestro medio, la red NEOCOSUR, que es un grupo colaborativo de trabajo orientado a mejorar los indicadores de salud neonatales de la región, y en la cual se agrupan 21 unidades de cuidados intestivos neoantales de América Latina entre los que se encuentran Argentina, Chile, Uruguay, Perú, Paraguay y Brasil, reportan una incidencia para ECN del 11%. ⁽²⁴⁾.

Varios investigadores informan que existe una frecuencia geográfica muy variable y a pesar de que no se ha establecido de manera concluyente una predilección por el sexo o la raza o la etnia, se observa una mayor incidencia de la enfermedad en los RN varones de ascendencia afroamericana que en cualquier otro grupo demográfico, lo que podría estar relacionado con la mayor tasa de prematuridad en esta población. ^(13, 34).

Se ha reportado baja incidencia de ECN en Japón, Suiza, Italia y Austria, mientras que la mayor frecuencia de la enfermedad se informó en Irlanda, Reino Unido, EE.UU., y Canadá. ^(30, 34).

La mortalidad varía significativamente de acuerdo al peso del neonato, siendo de 35 a 50% en aquellos con un peso inferior a 1,000 g y de 10 a 30% en aquellos con peso inferior a 1,500 g. ⁽²⁴⁾.

Los supervivientes del episodio agudo de ECN frecuentemente padecen los efectos del síndrome de intestino corto, que es una de las principales causas de hospitalización prolongada y altos gastos médicos. ^(12, 24). Se estima que en los EE.UU., el costo del cuidado de los neonatos con ECN es de entre 500 y mil millones de dólares por año. La duración de la estadía hospitalaria también se incrementa en 20-60 días en comparación con los lactantes sin ECN. ⁽²⁵⁾.

Ecuador tiene actualmente una población estimada de alrededor de 16 millones de habitantes y el número de nacidos vivos cada año es de 300.000. Los RN de muy bajo peso al nacimiento (menos de 1,500 gramos) representan el 1% del total de

nacimientos y contribuyen con un 40% de la mortalidad infantil entre todas las causas.
(15).

El riesgo de nacimientos prematuros para la población general, en Ecuador, se estima entre el 6% y 10%. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ecuador se encuentra entre los 11 países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros del mundo con 5.1%. Pero paradójicamente, la primera causa de mortalidad infantil en el país, basados en informes del INEC, es la duración corta de la gestación. (15).

En la ciudad de Guayaquil, el Complejo Hospitalario Alejandro Mann de la Junta de Beneficencia, conformado por el Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson y el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, quienes tienen la cobertura materno infantil más grande del Ecuador, siendo un referente a nivel nacional y regional, ha recibido, en los últimos 3 años (2017 a 2019), 29,507 nacimientos entre parto vaginal y cesárea, con una media por año de casi 10,000 nacidos vivos. (Fuente: Departamento de estadística del Hosp. Roberto Gilbert)

Solo en el año 2019, en el Hospital Roberto Gilbert, ingresaron 1068 recién nacidos prematuros por diferentes causas, y durante este periodo 277 niños (26%) desarrollaron enterocolitis necrotizante. (Fuente: Departamento de estadística del Hosp. Roberto Gilbert)

Factores de Riesgo asociados

Se desconoce con exactitud la patogénesis de la ECN, es probable que la heterogeneidad de la enfermedad esté en relación a múltiples factores que producen lesión de la mucosa intestinal en un huésped susceptible. (1, 12).

Los factores de riesgo para la enterocolitis necrotizante, además de la prematurez y el bajo peso al nacer, incluyen: la inmadurez intestinal, la disbiosis (alteración de la microbiota), los eventos hipóxico-isquémicos, el progreso rápido y temprano de la alimentación enteral, la leche de fórmula, anemia, enfermedad cardíaca congénita.
(12,14).

También se han descrito factores genéticos que contribuyen en la patogenia de la ECN. Existen mutaciones que aumentan el riesgo, como la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, fundamental para conservar la función de la barrera intestinal. Otras alteraciones son el polimorfismo de los receptores toll-like y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (KNkB1) y FNkBIA. ⁽¹²⁾.

En 1987 se describió por primera vez la asociación de transfusión de concentrados eritrocitarios con el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Últimamente, se ha retomado su interés, y publicaciones recientes han reforzado esta relación en múltiples centros neonatales. ⁽²⁾.

Los RN prematuros son una población susceptible a exposición de paquetes globulares, y más de la mitad de todos los neonatos de muy bajo peso al nacer reciben una o más transfusiones durante su estadía en el hospital. Varios informes de casos y estudios retrospectivos muestran que hasta un tercio de todos los lactantes de MBPN que desarrollan ECN pueden haber recibido una o más transfusiones de glóbulos rojos en las 24-72 horas anteriores al inicio de la ECN. ⁽²⁰⁾.

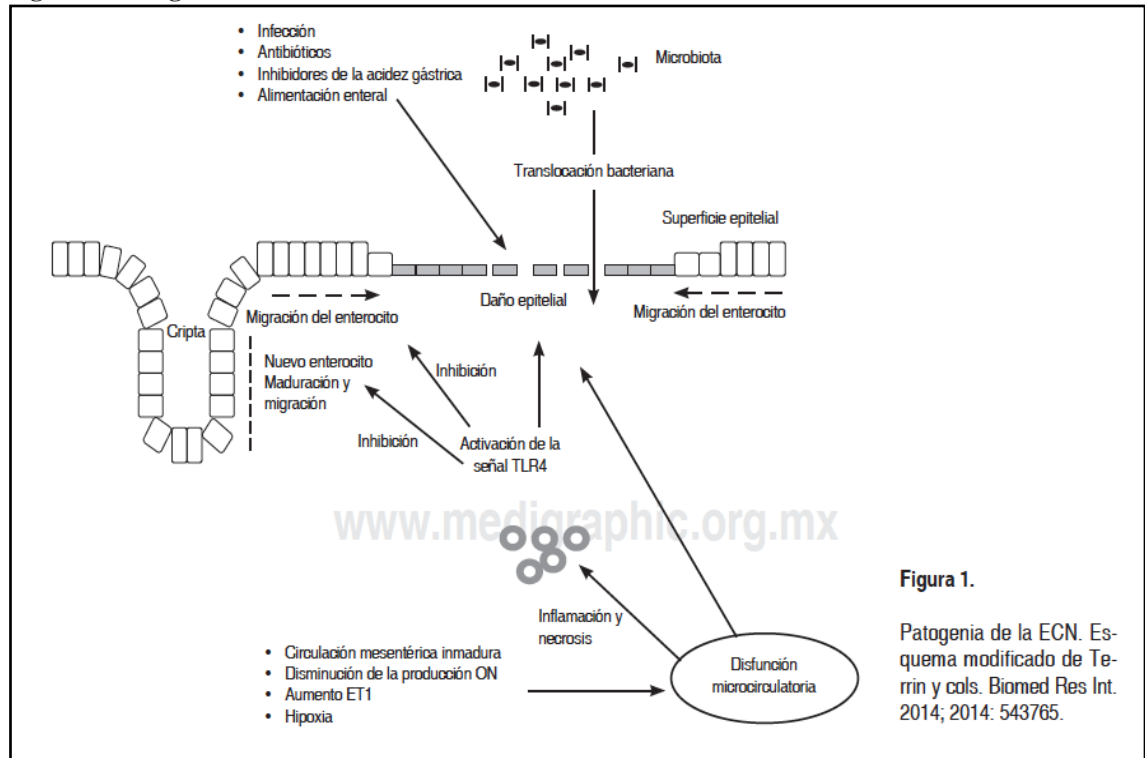
Fisiopatología

La etiopatogenia de la ECN sigue siendo aún motivo de investigación, constituyendo muchas veces un desafío en el cuidado intensivo neonatal ⁽²⁴⁾; y aunque las características fisiopatológicas no están claramente definidas, se tiene la teoría de que la interacción de la inmadurez intestinal, la alteración de la microbiota, la alimentación enteral e isquemia, inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune. ⁽¹²⁾

La sobrerreacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y la activación de receptores toll-like (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos), ocasionan apoptosis del enterocito, alteración en la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa e incremento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos, y bacterias a la submucosa, desencadenando liberación de mediadores pro inflamatorios como FNT,

IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos y tromboxanos, que producen inflamación transmural del intestino y disfunción en la microcirculación, con liberación de endotelina 1 (ET1), resultando en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis. ⁽¹²⁾. *Figura 1.*

Figura 1. Patogenia de la enterocolitis necrotizante.



Fuente: Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr* 2015; 82(5):175-185. Disponible en: www.medigraphic.com/rmp

Inmadurez del huésped

Los prematuros constituyen el grupo de mayor riesgo en el desarrollo de ECN, en gran medida justificado por la falta en la madurez del intestino, lo que afecta su motilidad, la capacidad de digestión, la función de la barrera, la regulación circulatoria y la enteroinmunidad. ⁽²⁴⁾.

La inmadurez del aparato digestivo es el más consistente e importante factor de riesgo de ECN. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de ECN debido a una función inmadura de la barrera en la mucosa intestinal, con reducción de la mucina e incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño

intestinal. ⁽¹²⁾.

La función de la barrera intestinal es modular la entrada de gérmenes, toxinas y otras macromoléculas desde el lumen intestinal a la sangre o la linfa, y permitir selectivamente el pasaje de algunos iones, la absorción de nutrientes y el flujo bidireccional de fluidos. Los componentes principales de la barrera son, entonces, la misma peristalsis, la secreción de moco e IgA y la integridad de las uniones estrechas. ⁽²⁴⁾.

En el prematuro el mecanismo de defensa gastrointestinal del huésped (barrera física) y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) no están completamente desarrollados. En la mucosa, la capa de mucina (una glucoproteína que funciona como una gruesa capa protectora del epitelio intestinal), es muy delgada, recubierta solo por un epitelio simple, lo que puede incrementar la adherencia bacteriana y potenciar la permeabilidad de la mucosa, facilitando la translocación de gérmenes o toxinas desde el lumen intestinal. ^(12, 24).

Las uniones estrechas entre los enterocitos están alteradas, por tanto la permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato a término; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de ECN. ^(12, 24).

La IgA es la inmunoglobulina más abundante en el ser humano, de igual forma es el mayor efector del sistema inmunitario de la mucosa. En el intestino, la IgA es sintetizada por los plasmocitos de la lámina propia. Otras fuentes de IgA son la secreción biliar y la transferencia pasiva a través de la leche materna. La presencia de IgA secretoria en el intestino es capaz de neutralizar toxinas bacterianas e infecciones por virus (rotavirus e influenza). ⁽²⁴⁾.

Se han identificado varios receptores toll-like (TLR2, TLR4, TLR9) en la superficie del epitelio intestinal, los cuales son componentes importantes del sistema inmune innato del intestino, y se encargan de mantener la integridad de la barrera intestinal, reparar el tejido dañado e identificar patógenos en la luz del intestino. ⁽¹²⁾.

La activación de la señal del receptor TLR4 humano juega un papel determinante en el desarrollo de la ECN; los efectos de la respuesta mediada por este receptor incluyen

la falla de la barrera intestinal, translocación bacteriana, inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de mediadores pro inflamatorios como las interleucinas 1, 6, 8, 18, factor activador de plaquetas, leucotrienos, tromboxanos, radicales libres de oxígeno y el factor de necrosis tumoral. ⁽¹²⁾.

Alimentación enteral

Gasque-Góngora JJ. en su revisión sobre actualización de enterocolitis necrosante, describe la alimentación enteral como el segundo factor de riesgo más importante para el desarrollo de ECN, y menciona que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado. Propone mecanismos desencadenantes como: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 5) activación de la respuesta inflamatoria. ⁽¹²⁾.

El ayuno mayor a tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana. Como resultado, es una práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 ml/kg/día a intervalos de dos a seis horas. ⁽¹²⁾.

La asociación exacta entre la alimentación enteral y la ECN no está bien esclarecida, pero se le relaciona con el tipo de leche, el volumen y la rapidez de incremento de ésta. La alimentación con fórmula aumenta el riesgo de ECN, a diferencia de la leche materna que lo disminuye. ⁽¹¹⁾.

Microbiota intestinal

Otro factor de riesgo a considerar es la microbiota intestinal. El hecho de que la ECN se desarrolle después de una extensa colonización del tracto digestivo y que la terapia probiótica pueda prevenir la aparición de esta enfermedad, aguanta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol significativo en el inicio del daño intestinal. ⁽¹²⁾.

La microflora intestinal consiste en más de 1013 microorganismos, y se encuentra primariamente en el colon y en el íleon distal. La llamada microbiota abarca cerca de 500 especies con alrededor de 2 millones de genes: el “microbioma”. El beneficio de esta relación de mutualismo incluye la colaboración de las bacterias comensales en la nutrición, la angiogénesis y la inmunidad en la mucosa. ⁽²⁴⁾.

Algunos investigadores sostienen que el uso prolongado de antibióticos empíricos e inhibidores de la acidez gástrica (ranitidina, omeprazol) alteran la microbiota y facilita el crecimiento de bacterias patógenas que predisponen al desarrollo de ECN. ⁽¹²⁾.

Isquemia

La isquemia intestinal por hipoxia se ha asociado con ECN por factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal y subsecuente isquemia mesentérica selectiva, como ocurre en las cardiopatías congénitas, persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente inestable, administración de indometacina o ibuprofeno y exsanguinotransfusión. ⁽¹²⁾.

A nivel de la circulación intestinal existe un fino equilibrio entre la vasodilatación y vasoconstricción, responsables o mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 (ET1); cuando comienza la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular. ⁽¹²⁾.

Anemia

La anemia puede alterar la perfusión esplácnica, lo que resulta en hipoxia tisular, metabolismo anaeróbico y la acumulación de sus subproductos como el ácido láctico. La anemia también puede perjudicar la maduración normal de la autorregulación vascular en el intestino prematuro, predisponiendo a la lesión isquémica y, posiblemente a la ECN. ^(4, 20, 22).

En los recién nacidos prematuros convalescientes, la causa mas probable de un hematócrito bajo después de las 3-4 semanas de edad postnatal es la anemia del prematuro. Sin embargo, es posible que sea necesario excluir cuidadosamente otras

etiologías. Algunos estudios han demostrado una asociación de ECN con la activación del antígeno T críptico de Thomsen-Friedenreich (activación del antígeno T) en los glóbulos rojos, lo que causa hemólisis de bajo grado y anemia en paciente con múltiples transfusiones que previamente habían recibido sangre de donantes adultos que llevaban anti Anticuerpos T. ^(4, 20, 22).

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de la ECN puede variar desde signos no específicos que progresan insidiosamente por varios días a un inicio fulminante en pocas horas con signos gastrointestinales, disfunción multiorgánica y choque. ⁽¹²⁾.

En la forma clásica de presentación encontramos signos tanto digestivos como sistémicos, cambios en la tolerancia enteral con retenciones gástricas es un signo precoz. ^(1, 33). Los signos sistémicos no son específicos, incluyen inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia, fallo respiratorio. La hipotensión resultante del shock séptico puede estar presente en los casos más graves. ^(1, 9, 12, 33).

Signos abdominales como distensión abdominal con asas intestinales visibles o palpables, cambios de coloración de la pared abdominal, dolor a la palpación, retraso en el vaciado gástrico, con restos alimentarios o biliosos, vómitos, ascitis y sangre en heces macro o microscópica, pueden aparecer. ^(1, 9, 12, 33).

En los casos más severos encontramos datos de respuesta inflamatoria sistémica con hipotensión que puede necesitar manejo de inotrópicos, falla respiratoria con requerimiento ventilatorio, coagulopatía y falla renal. ⁽¹²⁾.

Es imprescindible el monitoreo clínico y radiológico continuo para detectar la progresión de la enfermedad, datos de perforación intestinal u otra indicación de intervención quirúrgica, como la falta de respuesta al manejo médico. ⁽¹²⁾.

En el año de 1978, Bell y colaboradores clasificaron la ECN en tres estadíos basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente,

Walsh y Kliegman realizaron la modificación de estos criterios y subdividieron cada estadio en A o B de acuerdo con los signos clínicos, radiológicos y las estrategias terapéuticas. ⁽¹²⁾. *Cuadro 1.*

Cuadro 1. Estadios de la enterocolitis necrotizante.

Cuadro 1. Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman.					
Estadio	I	II A	II B	III A	III B
	Sospecha	ECN leve	Moderada	Severa	Severa
Signos sistémicos	IA: inestabilidad térmica Apnea Bradycardia IB: los mismos	Los mismos que en el estadio I	Acidosis leve Trombocitopenia	Apnea VM Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Deterioro rápido y shock
Signos abdominales	Aumento del RG Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces IB: sangre fresca por recto	Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales Sangre abundante en heces	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de ruidos intestinales Edema de pared equimosis, induración
Signos radiológicos	Normal o íleo leve Igual IA y B	Íleo, dilatación de las asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafrágico Neumoperitoneo

Fuente: Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr 2015; 82(5);175-185.

Disponible en: www.medigraphic.com/rmp

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; RG, reflujo gástrico; CID, coagulación intravascular diseminada.

El estadiaje I, corresponde a la sospecha pero no confirmación de la ECN, presente en un tercio de los casos, y donde los síntomas pueden resolverse gradualmente. Los pacientes con estadiaje I y IIA de Bell tienen un pronóstico muy favorable, sin secuelas. Entre un 25 y 40% de los casos, la progresión de la ECN es fulminante, con peritonitis y sepsis, conllevando a la coagulación intravascular diseminada y shock. ⁽¹⁾.

Criterios Diagnósticos

Diagnóstico clínico

Realizamos el diagnóstico de ECN apoyándonos en las manifestaciones clínicas del paciente, sus factores de riesgo y en las exploraciones complementarias, entre las que pueden ser de utilidad:

Evaluación de laboratorio

No hay marcadores bioquímicos específicos de la ECN, sin embargo podemos encontrar los siguientes hallazgos:

- Hemograma: anemia, el recuento de leucocitos podría estar en aumento o disminución, sin embargo, el valor de neutrófilos absolutos de $<1500/\text{mcl}$ se asocian a peor pronóstico. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente y puede producir hemorragias importantes. Un descenso de las mismas se correlaciona con empeoramiento de la enfermedad y un intestino necrótico, mientras que su incremento es un signo de mejoría. ^(1, 9). Otras alteraciones reportadas son la disminución de los monocitos (dato de progresión o mal pronóstico) y la aparición temprana y persistente de eosinofilia (predictor de mal pronóstico durante la convalecencia). ⁽¹²⁾.

- Coagulación: ante un paciente con mala evolución y evidencia de trombocitopenia o sangrado, es necesario descartar coagulación intravascular diseminada (CID), frecuente en recién nacidos con ECN grave. La CID se confirma con los siguientes hallazgos: trombocitopenia, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial alargado, descenso del factor V y de la concentración de fibrinógeno, e incremento del dímero D. También es necesario solicitar este perfil previo a la intervención quirúrgica si el paciente la requiere. ^(1, 9).

- Bioquímica sanguínea y gasometría: la persistencia de hiponatremia ($<130 \text{ mEq/L}$), hiper o hipoglucemia, y la acidosis metabólica son sugestivos de necrosis intestinal o sepsis. Se puede monitorizar también el lactato y la acidosis como indicadores de progresión y/o curación de la enfermedad. ^(1, 9).

- Proteína C reactiva (PCR): en la fase inicial de la enfermedad podría estar normal, es necesario tomar seriadas en las siguientes 24-48 h lo que aumenta la sensibilidad. Asimismo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. ^(1, 9).

- Procalcitonina (PCT): al ser un reactante de fase aguda más precoz en respuesta a la infección bacteriana, se puede elevar más tempranamente que la PCR. Por lo que se prefiere a esta para el diagnóstico oportuno de sepsis y evaluación a la respuesta del tratamiento antibiótico. Valores de PCT entre 0,5-2 ng/ml se relacionan con inflamación, isquemia o infección localizada y valores $> 2 \text{ ng/ml}$ con sepsis. ^(1, 9).

Diagnóstico por imágenes

- Radiografía abdominal: es la que confirma el diagnóstico por lo que se utiliza para evidenciar el seguimiento y progresión de la enfermedad. ⁽¹⁾. Se debe realizar en dos posiciones , AP y lateral izquierda, seriadas para poder visualizar los hallazgos característicos y clasificar el estadio de la ECN. ⁽¹²⁾.

Se pueden observar signos radiográficos como: patrón anormal hidroaéreo, con asas dilatadas de intestino compatible con íleo (estadios precoces de ECN), neumatosis intestinal con burbujas de gas en la pared del intestino delgado (se observa en la mayoría de pacientes con estadios II y III), gas venoso en el sistema portal, neumoperitoneo (en pacientes con estadios IIIB de ECN que han presentado una perforación intestinal). Puede observarse el signo de pelta de rugby en la radiografía en decúbito supino cuando existe una cantidad importante de aire intraabdominal. Asa centinela fija: asa de intestino en posición fija, sugestiva de intestino necrótico y/o perforación en ausencia de neumatosis intestinal. ⁽¹⁾.

- Ecografía abdominal: cada vez más utilizada, la presencia de aire en porta y otros signos ecográficos, también son útiles para el diagnóstico diferencial de otras patologías como íleo paralítico o un vólvulo intestinal. Se debe considerar realizar este estudio en aquellos casos de ECN con sospecha de perforación intestinal no diagnosticada por radiografía de abdomen. ^(1, 10).

Aunque actualmente no se realiza de forma rutinaria, la ecografía abdominal con doppler color también puede ser útil para detectar necrosis intestinal y alteraciones en la perfusión del intestino. Existe un metanálisis (Cuna AC, et al. 2018) en el que se relacionan los hallazgos ecográficos de aire libre, ausencia de peristalsis, ausencia de perfusión, ascitis compleja, colección de líquido focal, engrosamiento o adelgazamiento de la pared intestinal, ecogenicidad aumentada de la pared intestinal y dilatación intestinal, con un incremento de la mortalidad y mayor riesgo de que el paciente precise cirugía. ^(1, 10).

En un reciente reporte de 44 neonatos con ECN, se realizaron 55 estudios de ultrasonido que se correlacionaron con las imágenes radiológicas y los resultados clínicos. Los hallazgos de colección focal de líquido, líquido libre ecogénico, incremento de la densidad ecogénica de la pared intestinal y aumento del espesor de

la pared intestinal fueron estadísticamente significativos en predecir resultados desfavorables. ^(12, 18).

En algunos casos en lo que había perforación en ausencia de aire intraperitoneal libre, la ecografía detectó líquido libre ecoico y engrosamiento de la pared intestinal. La sensibilidad de la radiografía abdominal para valorar aire como signo positivo de ECN quirúrgica con perforación es de aproximadamente 40%, mientras que puede haber una sensibilidad del 100% si se aprecia la ausencia de flujo de color durante la ecografía. ⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, varios autores concuerdan en que la utilidad del ultrasonido abdominal depende de la habilidad de quien realiza el estudio; además, muchos centros no cuentan con ecografía las 24 horas del día, lo que también limita su utilidad diagnóstica. ^(12, 18).

- Enema de contraste: no está recomendado si se sospecha de ECN, puesto que puede resultar en una perforación intestinal con extravasación del contraste en el peritoneo. Sí puede ser útil para descartar otro tipo de patología como un íleo meconial en los que el enema resulta tanto diagnóstico como terapéutico. ⁽¹⁾.

Microbiología

- Hemocultivo: a pesar de sus limitaciones en cuanto al porcentaje de positividad (25%), es la técnica de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal. Si se decide cambiar de régimen antibiótico porque el paciente no mejora clínicamente, se deberá tomar una nueva muestra de hemocultivos. En lo posible, la muestra se obtendrá preferiblemente de venopunción periférica, ó a través de un catéter recién colocado, para minimizar las contaminaciones. ⁽¹⁾.

- Coprocultivo y detección de antígenos virales en heces (rotavirus, adenovirus, enterovirus). ⁽¹⁾.

- Cultivo de líquido peritoneal en todos los casos de perforación. ⁽¹⁾.

En resumen, la aptitud a seguir frente a un paciente con sospecha de enterocolitis necrotizante consistirá en una evaluación inicial y comienzo del tratamiento antibiótico empírico. ⁽¹⁾.

La evaluación inicial debe incluir manejo de soporte y pruebas complementarias, con hemograma, bioquímica, gasometría, radiografía abdominal, hemocultivos, coprocultivo y detección de antígenos virales en heces. En función del estadio y evolución se avisará al equipo de cirugía pediátrica para su valoración. ⁽¹⁾.

Diagnóstico Diferencial

- Enteritis infecciosa: existen microorganismos que pueden causar enterocolitis neonatal de etiología infecciosa, como *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp. Y *Shigella* spp. Las enteritis virales de la infancia se caracterizan por distensión abdominal, heces sanguinolentas y sepsis secundaria. Los virus detectados con más frecuencia son rotavirus y enterovirus. ⁽¹⁾.

- Perforación intestinal espontánea: ocurre en prematuros de muy bajo peso (<1,500 g), es una perforación similar a los casos de ECN, que típicamente se observa en el íleon terminal, cuya vascularización está disminuida. Generalmente se presenta en la primera semana de vida y es independiente de la alimentación. ⁽¹⁾.

- Enfermedades funcionales o anatómicas: que pudieran causar obstrucción intestinal y favorecer el desarrollo de ECN, como la invaginación intestinal, la enfermedad de Hirschsprung, la atresia ileal, el vólvulo intestinal y el íleo meconial. ⁽¹⁾.

- Fisuras anales: pueden producir sangrado rectal. Todo prematuro que tenga sangrado en heces macroscópica u oculta, debe descartarse el diagnóstico de ECN. ⁽¹⁾.

- Sepsis con íleo paralítico asociado, que puede ser difícil de distinguir de los signos precoces de ECN. ⁽¹⁾.

- Alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca: es raro que ocurra antes de las 6 primeras semanas de vida, se caracteriza por distensión abdominal, incremento del ritmo de deposiciones, y heces que pudieran volverse sanguinolentas; en casos

graves aparece también neumatosis intestinal. No obstante, los síntomas se resuelven con los cambios de alimentación a leche materna tras dieta de exclusión ó a hidrolizado de proteínas o fórmulas elementales. ⁽¹⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la ECN dependerá del estadio de la enfermedad. El 40 – 50% de los casos evolucionarán de forma favorable con tratamiento médico. (*Cuadro 2.*). En los dos primeros estadios, se deberá cesar la alimentación enteral y emplear nutrición parenteral, descompresión abdominal mediante sonda orogástrica y antibióticos parenterales de amplio espectro. ⁽¹²⁾.

En estadios avanzados debe plantearse el tratamiento quirúrgico. El neumoperitoneo es el único signo específico de perforación intestinal. La persistencia de distensión abdominal con intenso dolor a la palpación, coloración rojo violácea de la pared, presencia de ascitis, con imágenes de asa fija y gas portal en la radiografía simple de abdomen son signos de sospecha de necrosis intestinal o de perforación. ⁽³³⁾.

Medidas de Soporte

- Monitorización cardiorrespiratoria, saturación de hemoglobina, control de tensión arterial. ⁽¹⁾.
- Balance de líquidos: control de ingresos y egresos, diuresis y pérdidas. Se debe contemplar pérdidas a tercer espacio. ⁽¹⁾.
- Dieta absoluta y perfusión endovenosa (nutrición parenteral). La nutrición enteral se debe suspender frente a la sospecha de ECN. La mayoría de la literatura médica sugiere reposo intestinal durante 7-10 días, incluso puede ser mayor en función de la evolución del cuadro. ⁽¹⁾.
- Sonda gástrica abierta.
- Soporte cardiovascular (líquidos, drogas vasoactivas de ser necesario).

- Soporte respiratorio que garantice un intercambio gaseoso adecuado.
- Soporte hematológico: concentrados de hematíes, plasma y plaquetas. ⁽¹⁾.

Tratamiento Antibiótico Empírico

En los casos en que se sospeche de ECN se deberá iniciar tratamiento antibiótico empírico parenteral de amplio espectro. La pauta antimicrobiana debe proporcionar cobertura para especies entéricas aerobias y anaerobias, así como gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Es importante considerar la epidemiología de cada centro, posteriormente, de acuerdo a los resultados de los cultivos, los antibióticos pueden ser modificados adecuadamente. ^(1, 12).

Cuadro 2. Tratamiento de la enterocolitis necrotizante

Tratamiento médico

- a.- supresión de la alimentación
- b.- sonda gástrica abierta o con aspiración suave e intermitente
- c.- obtención de muestras para cultivos microbiológicos
- d.- iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro (contemplar los gérmenes más frecuentes en cada unidad y su sensibilidad). Cubrir anaerobios en caso de neumoperitoneo
- e.- monitorización cardiorrespiratoria , saturación de Hb, control de tensión arterial
- f.- balance de líquidos : diuresis, pérdidas por drenajes. Contemplar pérdidas a tercer espacio
- g.- soporte cardiovascular (líquidos, drogas vasoactivas). Beneficio de eficacia no totalmente probada de dopamina a dosis bajas (2-3 mcg/Kg/m) para mejorar el flujo mesentérico y renal
- h.- soporte respiratorio que garantice un intercambio gaseoso adecuado. Tendencia a retención de CO₂ por gran distensión abdominal
- i.- soporte hematológico: concentrados de hematíes, plasma, plaquetas

Tratamiento quirúrgico:

- a.- drenaje peritoneal
- b.- laparotomía con resección y anastómosis término-terminal o colo / enterostomía

Fuente: Demestre GX, Raspall TF. Enterocolitis necrosante. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf

Tratamiento Antibiótico Dirigido

En aquellos casos donde la evolución clínica es favorable, el hemocultivo negativo, las analíticas con bajo riesgo de infección y los síntomas puedan ser atribuibles a otras causas no infecciosas, se retirarán los antibióticos a las 48-72 horas. ⁽¹⁾.

Si existe sospecha clínico – analítica de sepsis y cultivos negativos, se mantendrá la antibioticoterapia empírica hasta completar entre 7 días según evolución, habiéndose descartado la asociación a meningitis previamente. ⁽¹⁾.

Para los casos de sepsis confirmada microbiológicamente con buena evolución, el tratamiento antibiótico se ajustará al antibiograma del microorganismo aislado. Éste se mantendrá durante 10-14 días según evolución, habiendo descartado la asociación a meningitis previamente. ⁽¹⁾.

Cuando la evolución clínica es tórpida y aparecen complicaciones como la formación de un absceso abdominal, se requerirá valorar la cirugía y pautas antibióticas más prolongadas. ⁽¹⁾.

Tratamiento Quirúrgico

Un 20-40% de los neonatos con ECN requiere cirugía. ⁽¹¹⁾. Debe plantearse el tratamiento quirúrgico en los casos de ECN avanzada (estadio III) si aparece:

- Neumoperitoneo: signo de perforación intestinal e indicación quirúrgica. La palpación de un plastrón abdominal puede estar en relación con una perforación encubierta. ⁽¹⁾.
- Oclusión intestinal: cuando el tránsito intestinal no se restablece, a pesar de un tratamiento médico adecuado, debemos descartar una oclusión intestinal. De confirmarse con estudios radiológicos, requeriría exploración quirúrgica. ⁽¹⁾.
- Signos de sospecha de necrosis intestinal o de perforación, con persistencia de distensión abdominal, dolor intenso a la palpación, coloración rojo-violácea de la pared, presencia de ascitis, con imágenes de asa fija y gas portal en la radiografía simple de abdomen, y que a pesar del tratamiento médico no hay evolución favorable. ⁽¹⁾.

Como tratamiento quirúrgico se contempla:

- Drenaje peritoneal: indicado cuando la situación crítica del paciente y su inestabilidad hemodinámica, en niños con extremo bajo peso, no permite una

intervención quirúrgica. Es un paso intermedio para optimizar la condición clínica del paciente hasta realizar una laparotomía exploradora como tratamiento definitivo. ⁽¹⁾.

- Laparotomía con resección de intestino necrótico y ostomía o anastomosis termino-terminal: generalmente en los pacientes con estadios graves de ECN que requieren cirugía, se realiza la resección de los segmentos afectados, y ostomías, si el resto de intestino tiene buen aspecto, se podría considerar anastomosis término-terminales. Cuando la viabilidad del intestino es dudosa o todo el paquete intestinal está afectado, se puede proceder a colocar una malla temporal sin realizar resecciones y en un periodo de 48/72 horas, también llamado second look, revalorar viabilidad del intestino. ⁽¹⁾.

Complicaciones

Las complicaciones asociadas con ECN incluyen: perforación intestinal, peritonitis, sepsis, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, ECN recurrente en el 4-10% de los casos, detención del crecimiento y desnutrición. ⁽¹²⁾.

Entre las complicaciones quirúrgicas están: el prolapso o retracción de la estoma, que ocurre en el 50% de los neonatos que sobreviven y a veces requieren una nueva intervención quirúrgica. Las pérdidas gastrointestinales a través de la estoma pueden causar deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico. ⁽¹²⁾.

Se ha visto estenosis intestinal entre el 10 al 20% de los pacientes en estadios IIB y IIIA de ECN. ⁽¹⁾ Además también la estenosis puede ocurrir después del procedimiento quirúrgico inicial, pudiendo presentarse en los primeros meses o hasta años más tarde. ⁽¹²⁾.

La secuela más común en la ECN es el síndrome de malabsorción intestinal, se observa en el 25% de los sobrevivientes y puede ser anatómico (secundario a resección ileal) o funcional en el 50% de los casos. ⁽¹¹⁾ Se caracteriza por la incapacidad de mantener un adecuado balance proteico-energético, hidroelectrolítico o de micronutrientes con una dieta normal convencionalmente aceptada. ⁽¹⁾.

Otras complicaciones reportadas son la colestasis y falla hepática por empleo de nutrición parenteral prolongada. ⁽¹²⁾.

Prevención

Debido a que la ECN es la más común emergencia gastrointestinal, se han propuesto estrategias preventivas antenatales y postnatales, basados en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. ⁽¹²⁾.

Leche materna. Existe un consenso general de que el empleo de leche materna es una de las estrategias más efectivas para prevenir el desarrollo de ECN, ya que contiene factores inmunológicos (IgA, células inmunes, lactoferrina, prebióticos, probióticos, etc.). ⁽¹²⁾.

Alimentación enteral estandarizada. El empleo de un protocolo de alimentación estandarizado disminuye la incidencia de ECN en 50 a 87%, según reportan Patole y colegas en un metanálisis. La mayoría de los protocolos de alimentación asociados con disminución en la incidencia de ECN ha utilizado incrementos de la vía enteral ≤ 20 ml/kg/día. ⁽¹²⁾.

Probióticos. Aunque varios metanálisis demuestran el efecto preventivo de los probióticos en la ECN; hay diferencias en el tipo de microorganismos utilizados, la dosis y tiempo de administración. Algunos países como Japón utilizan probióticos de manera rutinaria en prematuros con riesgo de ECN, un metanálisis reciente reporta que el efecto preventivo es mayor cuando se usa una combinación de probióticos lactobacilos y Bifi dobacterium. ⁽¹²⁾.

¿Pueden las transfusiones de glóbulos rojos causar enterocolitis en recién nacidos prematuros?

La primera vez que se estudia la asociación entre la tansfusión de CGR y ECN fue en 1987 por McGrady et al., quienes investigaron un brote de 33 casos de ECN en su unidad de cuidados intensivos neonatales e informaron que las transfusiones de

glóbulos rojos aumentaron el riesgo de ECN (OR 15,1; IC 95% 2,59 – 92,51).^(20, 36), y aunque han transcurrido más de tres décadas y cada vez hay más pruebas que apoyan su correlación, el problema de la causalidad sigue sin resolverse.⁽³⁶⁾

La enterocolitis asociada a transfusión (TANEC) se propone como el inicio de síntomas gastrointestinales en las primeras 48-72 horas posteriores a la transfusión.^(2, 4, 20). Otros artículos mencionan la presentación de síntomas de forma tardía, hasta siete días después.^(2, 23)

Los RN prematuros, y en particular los de muy bajo peso al nacer, son susceptibles a recibir múltiples transfusiones a lo largo de su estancia hospitalaria en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En los últimos años, se ha renovado el interés en los posibles eventos adversos luego de la administración de hemocomponentes, particularmente en el contexto de la asociación informada entre las transfusiones de CGR y la enterocolitis necrotizante.^(4, 11, 20)

Varios estudios clínicos han identificado una asociación temporal entre las transfusiones de CGR y la ECN. Con cierta variabilidad, la mayoría indica que hasta un tercio de todos los neonatos de muy bajo peso al nacer que recibieron uno o más transfusiones de eritrocitos desarrollaron enterocolitis dentro de las siguientes 24-48 horas.⁽⁴⁾ Así la incidencia para ECN en neonatos transfundidos varía de 20 a 35%, y los estudios sugieren que estos grupos tienen más probabilidades de intervención quirúrgica^(3, 20, 22, 28), y una mayor duración de estancia hospitalaria que aquellos con ECN no asociada a transfusión.^(20, 22, 28)

Josephson C. et al., realizaron un estudio de casos y controles donde revisaron los registros médicos y de laboratorio de 3725 admisiones neonatales a dos UCINes de tercer nivel de Atlanta, GA (Grady Memorial Hospital y Emory University Hospital Midtown), desde el periodo de enero de 2004 y abril de 2007. Hicieron una comparación retrospectiva de pacientes con ECN y controles, nacidos con <34 semanas de gestación. La incidencia general de ECN en esta población fue del 2,5% (93/3725)^(20, 28).

Ellos observaron un historial de transfusiones de glóbulos rojos en las 48 horas previas al inicio de la ECN en el 38% de los pacientes, la mayoría de los cuales eran RN de peso extremadamente bajo al nacer, los lactantes con ECN asociada a transfusión tuvieron una mayor frecuencia de intervención quirúrgica (34,0% vs 21,7%), $p = 0,19$, y una estancia más prolongada que aquellos con ECN no asociada a transfusión. ^(20, 28).

Además reportaron que la mortalidad general en los grupos TANEC (enterocolitis asociada a transfusión) vs. no TANEC (enterocolitis no asociada a transfusión) fue similar (10/47, 21% vs 7/46, 15%, respectivamente; $p = 0,45$). ^(20, 28). Estos resultados contrastan con los hallazgos de Stritzke et al, quienes informaron datos de mortalidad y morbilidad de una gran cohorte de lactantes de MBPN de la red canadiense neonatal de 2003 a 2008, concluyendo que los lactantes con TANEC tenían casi el doble de probabilidades de morir que los no TANEC (OR combinado: 1,88, IC del 95%: 1,35-2,61). ^(3, 23).

Así mismo, la Academia Americana de Pediatría publicó en marzo de 2012, a través del *Pediatrics*, un metanálisis de datos observacionales por Mohamed y Shah, donde se incluyeron once estudios de casos y controles retrospectivos y un estudio de cohorte de riesgo moderado de sesgo, ellos encontraron que los lactantes con TANEC tenían un mayor riesgo de mortalidad. ⁽²²⁾.

Lesión intestinal asociada a transfusión (TRAGI)

La lesión o injuria intestinal asociada a la transfusión (TRAGI) se refiere a la asociación temporal (<48 horas) entre la transfusión de concentrado de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. ⁽⁶⁾.

Una comparación de varios informes recientes de diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales mostró que TRAGI representó aproximadamente el 30% de todos los casos de ECN. ⁽⁶⁾. Cifra similar a las reportadas por Gephart SM et al, Maheshwari A et al, y Amin SC et al. ^(3, 4, 20).

TRAGI se asoció con menor edad gestacional (<28 semanas), menor peso al nacer (<1,000 g), anemia extrema (hematócrito $\leq 25\%$) y transfusión de sangre almacenada más antigua (< 10 días). A pesar de la asociación entre la transfusión de CGR y la ECN, hay evidencia limitada (es decir, falta de datos de ensayos clínicos aleatorizados, en particular con respecto a la temporalidad) para apoyar una relación causal. ⁽⁶⁾.

¿Hay algún mérito en retener alimentos al momento de la transfusión?

Mohamed y Shah, en su metanálisis de 11 estudios retrospectivos, reportaron que la transfusión de un paquete globular aumenta el riesgo de enterocolitis cuando se administra a neonatos pretérmino que reciben alimentación enteral. Uno de los estudios incluidos afirma que el 56% de los casos de ECN ocurrieron 48 horas después de la transfusión de CGR (rango: 36-72 horas), y al suspender la alimentación enteral durante la transfusión, la incidencia de ECN disminuyó de 5.3 al 1.3%. ⁽²²⁾.

Después de un grupo de casos de ECN asociada a transfusión, Perciaccante et al. cambió de una práctica de no interrumpir los horario de alimentación a una práctica de suspender la alimentación desde 4 horas antes del inicio de la transfusión hasta 4 horas después de la finalización de la misma. Antes de introducir la práctica de suspener la alimentación, registraron un historial de transfusión de glóbulos rojos, en las 48 horas anteriores al inicio de la ECN, en 7 de los 18 casos (38,9%) de ECN. Después del cambio en las prácticas de alimentación, no registraron ningún caso de ECN que ocurriera dentro de las 48 horas posteriores a una transfusión de glóbulos rojos. ⁽³²⁾. Estos hallazgos son similares a los reportados por El-Dib et al, quienes también cambiaron su política de alimentación en la segunda mitad de su estudio y detectaron una reducción significativa en la incidencia de ECN asociada a transfusiones de 5.3% a 1.3% después de instituir el cambio de política. ⁽²⁶⁾.

Wan-Huen y colaboradores publicaron en la Journal of Perinatology en el 2013, un estudio donde revisaron los registros de recién nacidos prematuros que desarrollaron ECN ingresados en la UCIN de un Hospital de Nueva York entre enero de 2005 y diciembre 2007; y reportaron que los recién nacidos alimentados en las 48 horas previas y durante la transfusión tuvieron ocho veces más probabilidades de sufrir ECN

que los neonatos no alimentados ni transfundidos. ^(2, 19).

Un hallazgo interesante es el publicado por Edmund LaGamma en el 2018, con una revisión retrospectiva de la historia clínica de 65 neonatos en la unidad de cuidados intensivos neonatales que desarrollaron ECN, encontró que los recién nacidos alimentados con fórmula representaron el 72% (n = 47/65) de los casos de ECN, mientras que solo el 28% (n = 18/65) de los RN que recibieron leche materna desarrolló ECN. Estos hallazgos sugieren que la leche materna protege contra ECN; sin embargo, la incidencia de TRAGI fue similar en los RN que recibieron fórmula y en los que recibieron leche materna (32% y 28%, respectivamente), lo que sugiere que la leche materna no protege contra TRAGI. Por lo tanto, TRAGI probablemente se origina en el lado vascular, en oposición al lado luminal, de la barrera mucosa. ⁽⁶⁾.

Mecanismos de lesión propuestos

Aunque la ECN asociada a la transfusión no tiene un mecanismo patogénico probado, se han propuesto varias explicaciones que incluyen factores como:

- Mecanismos inmunes
- Lesión por almacenamiento de glóbulos rojos
- Lesión por reoxigenación en el intestino anémico

Mecanismos inmunes

La injuria intestinal asociada a transfusión puede deberse por mecanismos inmunes anti HLA o anticuerpos anti neutrófilos. ⁽¹⁴⁾.

En los componentes sanguíneos que van a ser transfundidos podrían encontrarse leucocitos que pueden generar reacciones inmunológicas, como reacción febril no hemolítica, enfermedad de injerto contra huésped e inmunosupresión por efectos inmunomoduladores; para evitarlas es recomendable el uso de filtros leucocitarios. ⁽⁷⁾.

Ésta es la razón por la cual los concentrados en los neonatos se administran irradiados y desleucocitados, logrando disminuir la incidencia de comorbilidades, infecciones y

estancia intrahospitalaria, comparados con pacientes que han recibido transfusiones con sangre completa del donador. ⁽²⁾.

Los neonatos pretérmino son un grupo de pacientes de alto riesgo para presentar las consecuencias inducidas por leucocitos posterior a la transfusión, lo cual ha demostrado una producción de células inflamatorias en respuesta de las células del donador, como IL-2 e interferón gamma. ⁽²⁾.

Blau et al. hipotetizaron que la ECN asociada a la transfusión también comparten mecanismos inmunológicos con TRALI (injuria pulmonar asociada a transfusión). Se especula que TRALI es el resultado de una agresión de dos efectos en el que los neutrófilos del huésped están preparados por una enfermedad previa, seguida de una transfusión pasiva de mediadores de la respuesta biológica, como los anticuerpos del donante, como los dirigidos contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA), y citoquinas inflamatorias presentes en la sangre almacenada. Factores similares pueden causar una lesión de la mucosa en el intestino prematuro, que muestra un desarrollo proinflamatorio con respuestas inmunes exageradas a antígenos bacterianos y/o nutricionales. ^(4, 20, 27).

Anticuerpos anti-HLA han sido detectados en algunos, pero no en todos, estudios sobre RN que fueron transfundidos y desarrollaron ECN. Paul y colaboradores informaron que el 83% de los donantes en sus casos de ECN asociada a transfusiones eran hombres, que tenían menos probabilidades de portar anticuerpos anti-HLA en la sangre que las mujeres donantes. ^(4, 20).

Lesión por almacenamiento de glóbulos rojos

Los glóbulos rojos almacenados muestran “lesiones de almacenamiento” bien conocidas, como cambios físicos y estructurales en los eritrocitos, por ejemplo aumento de la adhesividad, más rigidez y menos maleabilidad, con mayor propensión a obstruir el flujo o causar vasoconstricción, provocando daño a la microvasculatura intestinal, contribuyendo al desarrollo de TRAGI. ⁽⁶⁾.

Los glóbulos rojos almacenados también pueden tener efectos proinflamatorios directos, como la activación de neutrófilos para producir interleucina (IL) 8 y

fosfolipasa A2. La sangre transfundida contiene niveles elevados de IL-1, IL-6 e IL-8, que se pueden ver más elevados aún cuando aumenta la duración del almacenamiento. (3, 4, 20, 22)

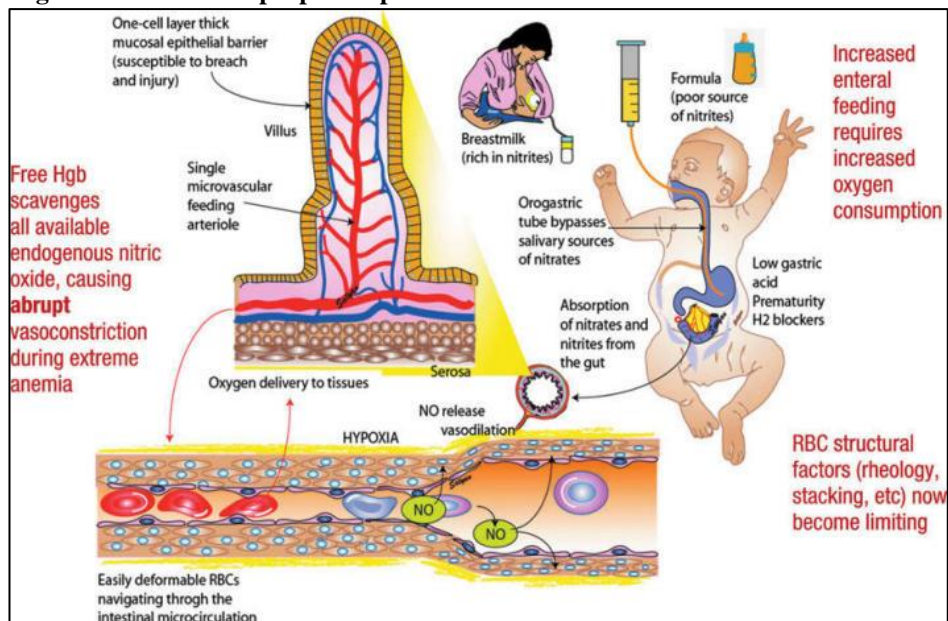
La evidencia clínica actual no respalda una contribución importante de la edad de almacenamiento de los CGR transfundidos con la ECN, pero los CGR más antiguos podrían acentuar la isquemia microvascular y la hipoxia tisular. (3, 4, 20, 22)

Otra causa es la disminución del óxido nítrico en los concentrados eritrocitarios almacenados, que disminuyen la actividad vasodilatadora de los glóbulos rojos, produciendo factores vasoconstrictores que se traducen en una mayor respuesta inflamatoria, además de reducción del flujo sanguíneo. (2, 6)

En óxido nítrico almacenado en los glóbulos rojos se une covalentemente a los residuos de cisteína de la hemoglobina y su liberación gradual ayuda a mantener la perfusión microvascular y el suministro de oxígeno a los tejidos. En la sangre almacenada, los glóbulos rojos se agotan rápidamente de óxido nítrico, lo que se correlaciona con la pérdida de la función del glóbulo rojo y puede asociarse con una reducción paradójica en el suministro de oxígeno, vasoconstricción mesentérica, disminución de la perfusión y , lesión isquémica del intestino (y otros órganos). (4, 14, 20, 29)

Se ha demostrado que el óxido nítrico inhalado mejora la microcirculación sistémica en RN y niños con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Es posible que se pueda usar óxido nítrico inhalado para prevenir su eliminación cuando se transfunda glóbulos rojos. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico para evaluar si la administración de óxido nítrico inhalado durante y después de una transfusión de glóbulos rojos puede mejorar el suministro de oxígeno y prevenir la TRAGI en RN prematuros. (6, 29). *Figura 2.*

Figura 2. Mecanismo propuesto para TRAGI.



Fuente: LaGamma, Edmund F. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? Evidence and potential mechanisms. *Breastfeed Med.* 2018;13(S1):S20-2

Abreviaturas: Hgb, hemoglobina; NO, óxido nítrico; RBC, glóbulos rojos; TRAGI, lesión intestinal asociada a transfusión.

Lesión por reoxigenación en el intestino anémico

La anemia extrema (hematócrito <25%) se ha asociado con mayor riesgo de ECN después de la transfusión de glóbulos rojos en recién nacidos prematuros. Las transfusiones de glóbulos rojos también provocan una falla en las respuestas reflejas fisiológicas a la alimentación enteral en lactantes anémicos de muy bajo peso al nacer. La alimentación enteral aumenta la motilidad intestinal y la digestión y, en consecuencia, el consumo de oxígeno ⁽¹²⁾; por tanto, pueden alterar la perfusión esplácnica, lo que predispone a una lesión isquémica y posiblemente, ECN. ⁽⁴⁾.

Singh et al, revisaron los registros médicos de 111 recién nacidos prematuros con ECN confirmada y 222 controles emparejados, y encontraron que un hematócrito más bajo estaba asociado con ECN (OR = 1,10, p = 0,01) en modelos multivariados. Mostraron que las transfusiones de glóbulos rojos dentro de las 24 horas anteriores (OR = 7,6, p = 0,001) y 48 horas (OR = 5,55, p = 0,001) se asociaron con ECN. ^(4, 20). Sin embargo, otros estudios retrospectivos dirigidos por Josephson et al, Christensen et al, Paul et al, y Blau et al. no encontraron un efecto significativo en la anemia. ^(4, 27, 28, 29).

Los mecanismos plausibles por los cuales las transfusiones de glóbulos rojos y la anemia podrían alterar la perfusión intestinal y promover las lesiones incluyen: la inmadurez del lecho vascular esplácnico, la lesión por reoxigenación en el intestino anémico y mecanismos inmunes similares a los observados en TRALI. ⁽⁴⁾.

Con mayor frecuencia, los RN prematuros reciben transfusiones debido a anemia subyacente, hemorragia o síntomas respiratorios con anemia. El mecanismo de lesión en TANEC / TRAGI se ha hipotetizado como una reacción a la transfusión de sangre, resultado de una respuesta anormal de la velocidad del flujo sanguíneo mesentérico en el estado postransfusional de tal manera que la baja perfusión interactúa con los mecanismos de alimentación, y contribuye a la lesión intestinal o al efecto de los glóbulos rojos almacenados que pueden ser menos competentes para aumentar el suministro de oxígeno al tejido, lo que conduce a isquemia y vasoconstricción en el intestino. Además, es posible que existan múltiples vías para TRAGI que conduzcan al desarrollo de ECN y que los mecanismos de lesión no sean mutuamente excluyentes. ⁽³⁾.

Evidencia Científica

A pesar de que han transcurrido más de 30 años desde la primera vez que se estudió la relación entre transfusión de glóbulos rojos y enterocolitis necrotizante, aún existe discrepancia entre autores sobre si este se debe considerar como un factor de riesgo independiente. La evidencia mayormente documentada corresponde a investigaciones extranjeras: Estado Unidenses, Canadienses, Mexicanas; en Latinoamérica se encontró un reporte de caso en una revista médica de Colombia.

Luego de hacer una búsqueda de datos en nuestro medio, no se hallaron publicaciones en Ecuador; existe un trabajo de investigación de tesis, en un Hospital de Quito en el 2019, que evalúa las prácticas transfusionales en prematuros y su relación con la morbimortalidad, en donde se incluye la enterocolitis necrotizante junto con otras patologías. Entre el 2014 y 2015 otro trabajo de titulación, retrospectivo, observacional, llevado a cabo en un Hospital de Niños de Guayaquil, intentó asociar la enterocolitis

con varios factores de riesgo; sin embargo, no se consideró a la transfusión de paquetes globulares entre ellos.

A continuación se exponen reportes de varios estudios sobre el tema de interés.

La American Journal of Epidemiology, publica un estudio de casos y controles de McGrady et al, quienes fueron los primeros en notar la asociación temporal entre las transfusiones de glóbulos rojos y la ECN. Investigaron un brote de 33 casos de ECN en su unidad de cuidados intensivos neonatales en 1987 y encontraron un mayor riesgo de ECN después de las transfusiones [oddsratio (OR) = 15,1, Intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,59–92,51].⁽³⁶⁾.

“De 187 recién nacidos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales, 33 desarrollaron enterocolitis necrotizante. La transfusión de concentrados de hematíes se asoció alta y significativamente con el síndrome (oddsratio (OR) = 15,1, intervalo de confianza del 95% = 2,59–92,51). Durante este período de brote, la incidencia de enterocolitis necrotizante por peso al nacer fue del 30,6% en lactantes de menos de 1500 g, del 10,8% en lactantes de 1500 a 2500 g y del 11,9% en lactantes de 2500 g o más. Estos hallazgos confirman la importancia del bajo peso al nacer como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome y sugieren que las agresiones a la homeostasis del volumen, como la transfusión y el uso de diuréticos, deben considerarse como posibles mecanismos por los que se inicia la enterocolitis necrotizante.”⁽³⁶⁾.

En los siguientes años, se observó nuevamente esta asociación temporal en algunos informes de casos.⁽³⁶⁾ La Journal of Pediatrics publica en noviembre de 1998 el estudio de Bednarek et al, que también encontró soporte de evidencia; al comparar las prácticas de transfusión en 6 UCINes, señaló que las UCINes con menos transfusiones tuvieron menor incidencia de ECN (OR = 0,3, IC: 0,1-0,8) que las UCINes que transfundieron RNP con más frecuencia (OR = 1,1, IC: 0,5-2,2).⁽³⁵⁾.

“En un estudio prospectivo de 6 sitios, extrajimos todos los recién nacidos que pesaban <1500 g (total = 825). Resultados: La UCIN de transfusión más alta

transfundió 24 cc / kg adicionales por niño durante los primeros 14 días y 47 cc / kg por niño después de 15 días, en relación con la UCIN de transfusión más baja. La presencia de catéteres arteriales aumentó la frecuencia de las transfusiones de sangre. Las UCINes con menos transfusiones tuvieron menor incidencia de ECN (OR = 0,3, IC: 0,1-0,8) que las UCINes que transfundieron con más frecuencia (OR = 1,1, IC: 0,5-2,2).” (35).

Consiguientemente la asociación entre las transfusiones de CGR y la ECN ha recibido una importante atención de investigación. Desde 2006, varios estudios retrospectivos liderados por Mally, Perciaccante, Holder, Christensen, Josephson, Carter, Couselo, Paul, Singh, El-Dib, Blau, Ghirardello, Stritzke y Wan-Huen, se han publicado. Aunque estas cohortes de estudio muestran diferencias importantes en la demografía, la gravedad de la enfermedad, la edad de los glóbulos rojos y la incidencia basal de ECN, se observan varios elementos comunes ⁽⁴⁾:

“(A) De todos los casos de ECN, un 25-40% ha recibido una transfusión de glóbulos rojos en las 2-48 horas anteriores, generalmente alrededor de las 12 horas; (B) los neonatos con ECN asociado a transfusión fueron más prematuros y tuvieron menor peso al nacer que aquellos que desarrollan ECN no relacionados con la transfusión; (C) la ECN asociada con la transfusión tiene un inicio tardío, generalmente más allá de las 4 semanas de la edad postnatal; (D) los recién nacidos con ECN asociada a transfusión pueden haber tenido una o más transfusiones de glóbulos rojos anteriores, y (E) el riesgo de ECN puede haber sido mayor en los RN con anemia grave antes de la transfusión. La mayoría de estos estudios no encontraron un efecto de la edad de almacenamiento de los glóbulos rojos. (F) los RN que desarrollaron ECN después de una transfusión pueden haber tenido una mayor agudeza de la enfermedad con mayores probabilidades de haber tenido un conducto arterioso persistente (odds ratio combinado 2,68, IC 1,81-3,97) y de estar ventilado en el momento del diagnóstico (odds ratio combinado 3,16, IC 1,60–6,22).” (4, 20).

Mohamed y Shah publicaron en el Journal of the American Academy of Pediatrics, un metanálisis de estudios observacionales sobre ECN asociada a transfusiones (TANEC).

El metanálisis de 11 estudios publicado en el 2012, informó que los RNP expuestos a transfusiones de CGR mostraron un aumento en las probabilidades de ECN en un período de 48 horas después de una transfusión, (OR: 3,91, IC: 2,97-5,14; I2 = 58%). (20, 22).

“Se incluyeron once estudios retrospectivos de casos y controles y un estudio de cohortes de riesgo moderado de sesgo. La exposición reciente a transfusiones se asoció con ECN. Los recién nacidos que desarrollaron TANEC eran 1,5 semanas más jóvenes, con un peso 528 g más bajo al nacer, tenían más probabilidades de tener un conducto arterioso persistente y eran más propensos a recibir soporte ventilatorio. Los neonatos TANEC tenían un mayor riesgo de mortalidad. Dos estudios comparativos de 20 pacientes informaron una reducción de TANEC después de suspender la alimentación durante la transfusión.” (22).

Sin embargo, un reciente estudio de casos cruzados realizado por Le et al. en el 2017, en un hospital de Columbus, Ohio, no encontró ninguna asociación entre la transfusión de eritrocitos y la ECN (OR = 1.80, IC: 0.60–5.37). (8).

“Estudio de casos cruzados de lactantes de cuidados intensivos neonatales nacidos con ≤ 32 semanas de gestación que fueron admitidos en 5 unidades de cuidados intensivos centrales de Ohio entre enero de 2012 y julio de 2016. Se incluyeron 63 lactantes con ECN confirmada. Exposición aguda a la fortificación (OR: 1,67, IC del 95%: 0,61, 4,59), aumento del volumen de alimento (OR: 0,63, IC del 95%: 0,28, 1,38) y transfusión de CGR (OR: 1,80, IC del 95%: 0,60, 5,37) no se asoció con la aparición de ECN. La edad gestacional y la anemia no modificaron significativamente las asociaciones. Conclusión: utilizando un diseño de casos cruzados, no detectamos una asociación entre el desarrollo de la ECN y la fortificación del alimento, el aumento del volumen de alimento o la transfusión de CGR en las 48 horas previas al inicio de la ECN.” (8).

Otros estudios como el de Patel RM et al, en el 2016 donde se describió la asociación de la transfusión de glóbulos rojos, la anemia y la enterocolitis necrotizante en

lactantes de muy bajo peso al nacer, concluyó que la transfusión de glóbulos rojos no fue un factor de riesgo independiente de ECN (OR ajustada por causa específica, 0,44 [IC del 95%, 0,17-1,12]; $p = 0,09$).⁽¹¹⁾.

“ Estudio de cohorte observacional multicéntrico, prospectivo, de enero de 2010 a febrero de 2014, se inscribieron RN de muy bajo peso al nacer (≤ 1500 g), en 3 unidades de cuidados intensivos neonatales en Atlanta, Georgia. La exposición principal fue la transfusión de glóbulos rojos. La exposición secundaria fue anemia severa, definida como un nivel de hemoglobina de 8 g / dl o menos. De 600 lactantes inscritos, se evaluaron 598. Cuarenta y cuatro (7,4%) lactantes desarrollaron ECN. Treinta y dos (5,4%) murieron (todas las causas). El cincuenta y tres por ciento de los RN (319) recibieron un total de 1430 exposiciones a transfusiones de glóbulos rojos. La incidencia acumulada no ajustada de ECN en la semana 8 entre los lactantes expuestos a transfusiones de glóbulos rojos fue del 9,9% (IC del 95%, 6,9% -14,2%) frente al 4,6% (IC del 95%, 2,6% -8,0%) entre los que no estuvieron expuestos. En el análisis multivariable, la transfusión de glóbulos rojos en una semana determinada no se relacionó significativamente con la tasa de ECN (OR ajustada por causa específica, 0,44 [IC del 95%, 0,17-1,12]; $p = 0,09$). Según la evaluación de 4565 mediciones longitudinales de hemoglobina (mediana, 7 por lactante), la tasa de ECN aumentó significativamente entre los lactantes de MBPN con anemia grave en una semana determinada en comparación con los que no tenían anemia grave (OR ajustada por causa específica , 5,99 [IC del 95%, 2,00-18,0]; $p = 0,001$). ”⁽¹¹⁾.

Estos hallazgos coinciden con los de Sharma et al, en el 2014, publicados en el Journal Matern Fetal Med., que indicaron que la transfusión de glóbulos rojos no se asoció con la incidencia acumulada de ECN (OR 0,78, intervalo de confianza del 95%: 0,57 a 1,07, $p = 0,11$).^(11, 16).

“Diseño de casos y controles con población de estudio recién nacidos <33 semanas de edad posmenstrual. El número de transfusiones por lactante no difirió entre 42 casos de ECN y sus controles ($4,0 \pm 4,6$ frente a $5,4 \pm 4,1$; media \pm desviación estándar, $P = 0,063$). Un análisis de pares emparejados

no identificó una asociación de transfusión con ECN en los períodos de tiempo de 48 horas o 7 días antes de la aparición de ECN. Al estratificar en conjuntos emparejados, el modelo de riesgo proporcional de Cox no identificó ninguna diferencia en el número total de transfusiones eritrocitarias entre los dos grupos (OR 0,78, intervalo de confianza del 95%: 0,57 a 1,07, $p = 0,11$).”⁽¹⁶⁾.

4. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Se estudian dos hipótesis, la hipótesis nula (H0), y la hipótesis alterna (H1), que sería la hipótesis a comprobar.

H0: No existe asociación entre la transfusión de concentrados de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérmino menor a 2,500 g.

H1: La transfusión de concentrados de glóbulos rojos se relaciona al desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérmino menor a 2,500 g.

5. MÉTODOS

Materiales y Métodos

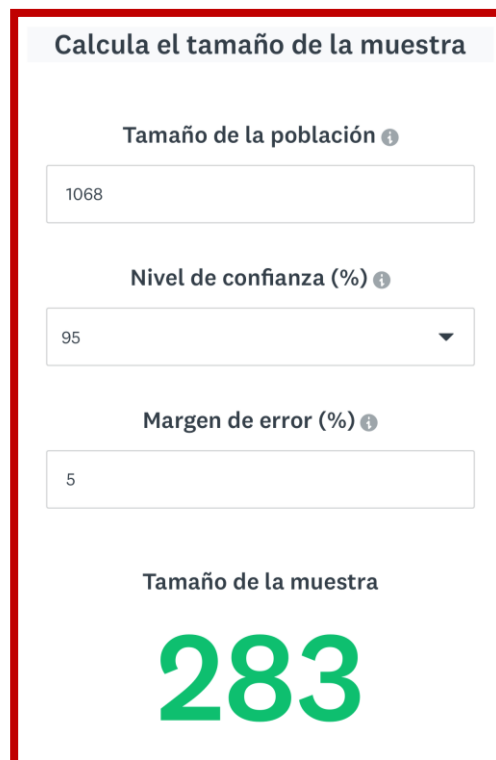
Se trata de un estudio de casos y controles, retrospectivo, observacional, transversal, analítico; con registros en las áreas de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, teniendo como objetivo identificar la asociación entre la transfusión de concentrados eritrocitarios y la enterocolitis necrotizante.

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos de PubMed, Medline, Cochrane y Scielo, así como de referencias de artículos de revista y textos de los últimos años.

Diseño de la Investigación

El Universo del estudio está constituido por los recién nacidos pretérmino, admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde (Unidad de Cuidados Intermedios e Intensivos Neonatales, sala de hospitalización neonatal), durante el 01 de enero al 31 de diciembre de 2019, con el código CIE-10 P073 (otros recién nacidos pretérmino), obteniéndose 1068 pacientes.

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, arrojando 283 pacientes de estudio. Se revisaron los registros médicos de 300 admisiones, de éstos 278 cumplieron los criterios de inclusión.



The image shows a web-based calculator titled "Calcula el tamaño de la muestra". It has three input fields: "Tamaño de la población" with the value 1068, "Nivel de confianza (%)" with a dropdown menu set to 95, and "Margen de error (%)" with the value 5. Below these fields, the result "Tamaño de la muestra" is displayed in large green text as 283.

Input	Value
Tamaño de la población	1068
Nivel de confianza (%)	95
Margen de error (%)	5
Tamaño de la muestra	283

Participantes del estudio

Se estudiaron 2 grupos: casos y controles.

Se define casos, a la población que sufrió el evento, siendo el evento la enterocolitis necrotizante. Se define controles, a la población que no sufrió el evento. *Tabla 1.*

- Casos:
 - Grupo A: RNP < 2,500 g que presentaron ECN y estuvieron expuestos o no a transfusión de CGR.

- Controles:
 - Grupo B: RNP < 2,500 g que no presentaron ECN y estuvieron expuestos o no a transfusión de CGR.

Tabla 1. Tabla de 2x2 en estudio de casos y controles

	CASOS ECN +	CONTROLES ECN -
CGR +	Grupo A ₁	Grupo B ₁
CGR -	Grupo A ₂	Grupo B ₂

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; CGR, concentrado de glóbulos rojos.

Criterios de Inclusión

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Neonatos pretérmino menor a 2,500 g ingresados en el Hospital de estudio durante el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre de 2019.
- ✓ Neonatos pretérmino menor a 2,500 g diagnosticados con ECN en cualquier estadio, de acuerdo a escala modificada de Bell (CASOS).
- ✓ Neonatos pretérminos menor a 2,500 g que no desarrollaron ECN y se expusieron o no a una transfusión de CGR (CONTROLES).
- ✓ Se determina pretérmino a los RN obtenidos por parto vaginal o cesárea con edad gestacional al nacimiento < 37SG valorada por Ballard físico o ecografía temprana.
- ✓ Se define enterocolitis asociada a transfusión de CGR (TANEC), los neonatos que dentro de las primeras 72 horas postransfusión presentaron criterios para

ECN, de acuerdo a escala de Bell modificada, como lo establecen los estudios de Orozco y col, Maheshwari A, et al, y Amin SC et al. (2, 4, 20).

- ✓ Se decide incluir a RN pretérmino ya que universalmente todos los estudios apoyan la prematurez como factor de riesgo para el desarrollo de ECN; y de acuerdo a la OMS se define prematuro los RN con edad gestacional al nacimiento menor a 37 semanas. *Tabla 2.*
- ✓ Se decide incluir a RN menores de 2,500 g ya que todos los estudios apoyan el bajo peso al nacer como factor de riesgo para el desarrollo de ECN; y de acuerdo a la OMS se define bajo peso para la edad gestacional los RN con peso menor a 2,500 g.

Tabla 2. Clasificación del recién nacido de acuerdo a la edad gestacional al nacer

Semanas															
menor a 28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Prematuro										A término				Pos-término	
Extremo	Muy prematuro		Moderado		Tardío		Precoz	Completo		Tardío	Pos-término				
Menor de 27 s 6 días	28 a 31 s 6 días		32 a 33 s 6 días		34 a 36 s 6 días		37 a 38 s 6 días	39 a 40 s 6 días		41 a 41 s 6 días	Mayor a 42				

Fuente: The American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Committee Opinion 579; Nov 2013 y Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. Nota descriptiva N°. 363; Nov 2013. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es.

Criterios de Exclusión

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con historia clínica incompleta.
- ✓ Neonatos con anomalía congénita grave, gastrosquisis, polimalformados.

Método de recolección de datos

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles bajo la supervisión apropiada del departamento de docencia del sistema de posgrado en pediatría de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Los lactantes nacidos con < 37 semanas de gestación y con diagnóstico de ECN se identificaron a partir del Sistema SERVINTE (Registros de historia clínica del departamento de Información y Estadística) del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, mediante el código CIE-10 P073: Otros recién nacidos pretérmino y P77: Enterocolitis necrotizante del feto y recién nacido.

Se revisaron las historias clínicas de la muestra poblacional e ingresaron al estudio aquellos pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

Se recolectó la información en una matriz de casos utilizando el programa Microsoft Excel 365. En la base de datos de la investigación figuran las variables a analizar, con las que se pretendió comprobar la relación entre la transfusión de glóbulos rojos con el desarrollo de ECN en neonatos pretérmino de bajo peso al nacer, ingresados en las áreas de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo de tiempo establecido.

Variables

Para el análisis de las variables se usó el programa estadístico IBM SPSS. Las variables se presentan en tablas, figuras y barras comparativas, con los resultados de medias, desviaciones estándar, cálculos de prevalencia, tablas de contingencia y tablas de frecuencias.

Estas variables se dividen en dos grupos, dependientes e independientes, las cuales se muestran en el siguiente cuadro de operacionalización. *Tabla 3.*

Tabla 3. Cuadro de operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
VARIABLE DEPENDIENTE, DE RESPUESTA O DE SUPERVISIÓN			
Enterocolitis Necrotizante	Criterios de Bell	Presente / Ausente Estadíos	Catagórica nominal Catagórica ordinal
VARIABLES INDEPENDIENTES, PREDICTIVAS O ASOCIADAS			
Sexo	Historia Clínica	Masculino / Femenino	Catagórica ordinal
Edad al nacimiento	Ballard físico Clasificación de OMS para EG	Semanas de gestación Categorías de prematurez	Continua numérica Catagórica ordinal
Peso al nacimiento	Historia Clínica Clasificación de OMS por peso	Gramos Categorías de bajo peso	Continua numérica Catagórica ordinal
Transfusión de Glóbulos Rojos	Historia Clínica	Sí - No	Catagórica nominal
Días de estancia hospitalaria	Historia Clínica	Días	Continua numérica
Mortalidad	Historia Clínica	Sí - No	Catagórica nominal

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba t de Student para muestras simétricas independientes y, para las no simétricas pruebas no paramétricas.

La descripción entre la transfusión de glóbulos rojos y la ECN se evaluó mediante una tabla de contingencia.

Las variables categóricas como la edad gestacional y el peso al nacer se presentaron a través de tablas de frecuencia (número absoluto, frecuencia relativa e intervalo de confianza al 95%).

Las variables cuantitativas como los días de estancia hospitalaria se compararon entre los grupos TANEC y no TANEC por medio de la prueba T de muestras independientes; las variables cualitativas como los estadios de la enfermedad y mortalidad, mediante tabla de contingencia con estimación de OR para mortalidad, y diagramas de barras con sus respectivos intervalos de confianza para la proporción.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

Se revisaron los registros médicos de 300 admisiones neonatales a las áreas de CIN y UCIN de un hospital pediátrico de tercer nivel de Guayaquil, Ec. “Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, desde el periodo de enero a diciembre de 2019. Cumplieron los criterios de inclusión 278. Se excluyó 1 neonato con anomalías tipo gastrosquisis, 1 con malrotación intestinal y páncreas anular, 13 pretérminos que pesaron 2,500 gramos o más, 6 que fueron ingresados fuera del periodo de tiempo en estudio y 1 valorado en 37 semanas de gestación por Ballard físico. *Tabla 4.*

Tabla 4. Población general y criterios de exclusión

Admisiones neonatales	
	n
Incluidos	278
Se excluyeron	22
Total	300

Criterios de exclusión	
	n
Gastrosquisis	1
Malrotación intestinal y páncreas anular	1
RNP con peso de 2,500 g o más	13
RNT con 37 SG o más	1
Ingresos fuera del periodo de tiempo en estudio	6
Total	22

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: RNP, recién nacido pretérmino; g, gramo; RNT, recién nacido a término; SG, semanas de gestación.

Se hizo una comparación retrospectiva de pacientes con ECN y controles, nacidos con <37 semanas de gestación y peso menor a 2,500 g. De los 278 registros analizados, 47% (132/278) fueron masculinos y 53% (146/278) femeninos. El peso promedio fue de 1730,88 ± 424,71 g y media de edad gestacional de 33,45 ± 2,2 semanas. *Tabla 5.*

Tabla 5. Características de la población de estudio

Sexo		
	n	%
Masculino	132	47,0
Femenino	146	53,0
Total	278	100
Peso en gramos		
Media	1730,88	gramos
Desviación estándar	424,71	gramos
Semanas de gestación		
Media	33,45	semanas
Desviación estándar	2,12	semanas
Servicio neonatal de ingreso		
	n	%
CIN	131	47,0
UCIN	147	53,0
Total	278	100

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde
 Abreviaturas: CIN, Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales; UCIN, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La prevalencia general de ECN en esta población fue del 61.9% (172/278), de los cuales se observó TANEC (enterocolitis asociada a transfusión) en 29% de los pacientes (50/172), y 71% (122/172) ECN por otras causas. Se evidenció un historial de exposición a glóbulos rojos en 54.7% de todos los neonatos incluidos (152/278), de éstos desarrollaron TANEC 33% (50/152), 35% (53/152) hicieron ECN por otros factores y 32% (49/152) no desarrollaron la enfermedad. *Tablas 6, 7, 8.*

Tabla 6. ECN y prevalencia

Desarrollo de ECN en población de estudio				
	n	%		
Si	172	61,9		
No	106	38,1		
Total	278	100		
Causas de ECN				
	n	%		
TANEC	50	29,0		
No TANEC	122	71,0		
Total	172	100		
Prevalencia de ECN				
		%	IC 95%	
$\frac{172}{278}$	0,619	61,9	56,2%	67,6%
Prevalencia de TANEC				
		%	IC 95%	
$\frac{50}{172}$	0,291	29,1	22,3%	35,9%
Frecuencia de transfusión				
		%	IC 95%	
$\frac{152}{278}$	0,547	54,7	48,8%	60,5%

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Tabla 7. Relación entre transfusión de glóbulos rojos y ECN

	Transfundidos		No Transfundidos		Total
	n	%	n	%	
TANEC	50	33,0	0	0	50
No TANEC	53	35,0	69	54,76	122
No ECN	49	32,0	57	45,24	106
Total	152		126		278

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Tabla 8. Tabla 2x2 entre Enterocolitis y transfusión de CGR

		ECN		
		Si	No	
CGR	Si	50 TANEC	49	152
	No	69 No TANEC	57	126
		172	106	

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; CGR, concentrado de glóbulos rojos; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Del grupo TANEC 90% de los pacientes (45/50) se transfundió glóbulos rojos en las 48 horas previas al inicio de la ECN, y en las 72 horas postransfusión el 10% (5/50), las características para peso y edad fueron: 48% (24/50) RN de muy bajo peso al nacer, 38% (19/50) bajo peso, 14% (7/50) extremado bajo peso, con peso promedio de $1,477.40 \pm 458.48$ g. Por edad gestacional al nacimiento 46% (23/50) muy prematuro, 28% (14/50) prematuro moderado, 24% (12/50) prematuro tardío y 2% (1/50) prematuro extremo, con una media de edad gestacional de 31.8 ± 2.29 SG. *Tablas 9A y 9B.*

Tabla 9A. Características por peso y semanas de gestación en TANEC

Peso en gramos (grupo TANEC)				
	n	%	IC 95%	
Extremado bajo peso al nacer	7	14	4,4%	23,6%
Muy bajo peso al nacer	24	48	34,2%	61,8%
Bajo peso al nacer	19	38	24,5%	51,5%
Total	50	100		
Semana de gestación (grupo TANEC)				
	n	%	IC 95%	
Prematuro extremo	1	2	0,0%	5,9%
Muy prematuro	23	46	32,2%	59,8%
Prematuro moderado	14	28	15,6%	40,4%
Prematuro tardío	12	24	12,2%	35,8%
Total	50	100		

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Tabla 9B. Media de peso y semanas de gestación en grupo TANEK

Peso en gramos	
Media	1477,4 gramos
Desviación estándar	458,48 gramos
Semanas de gestación	
Media	31,8 semanas
Desviación estándar	2,29 semanas

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: TANEK, enterocolitis asociada a transfusión.

No se encontró diferencia significativa entre la frecuencia transfusional y los estadíos de ECN en los casos TANEK. Las medianas del número total de transfusiones y volumen total de transfusiones son las mismas entre las categorías de grados de ECN de acuerdo a los criterios de BELL. (prueba de la mediana para muestras independientes; $p = 0,868$ y $p = 0,788$ respectivamente). *Tablas 10A y 10B.*

Tabla 10A. Relación entre frecuencia transfusional y grados de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados

H0: No existe diferencia entre el número de transfusiones y los grados de ECN
 H1: Existe diferencia entre el número de transfusiones y los grados de ECN

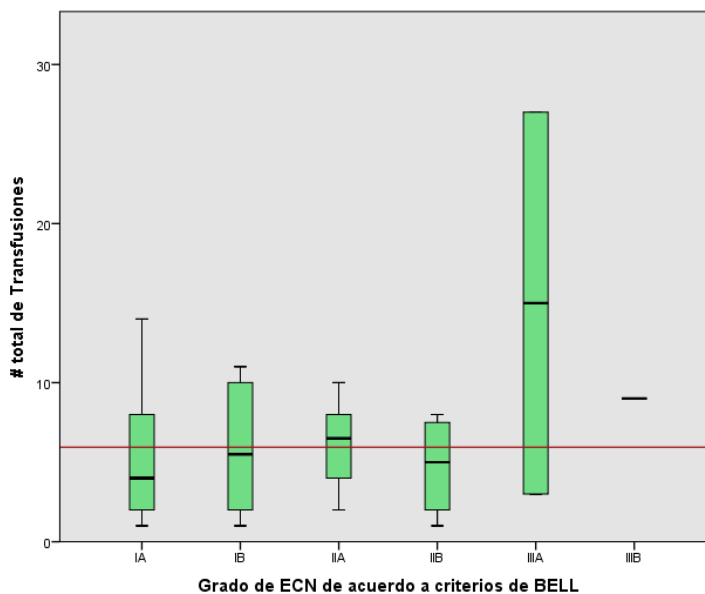
Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las medianas de # total de Transfusiones son las mismas entre las categorías de Grado de ECN de acuerdo a criterios de BELL.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,868	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Como el valor p de la prueba es igual a 0,868 No se rechaza la H0; por lo tanto,

No existen diferencias significativas entre el número de transfusiones y los grados de ECN



Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: H0, hipótesis nula; H1, hipótesis alterna; ECN, enterocolitis necrotizante.

Tabla 10B. Relación entre volumen transfusional y grados de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados

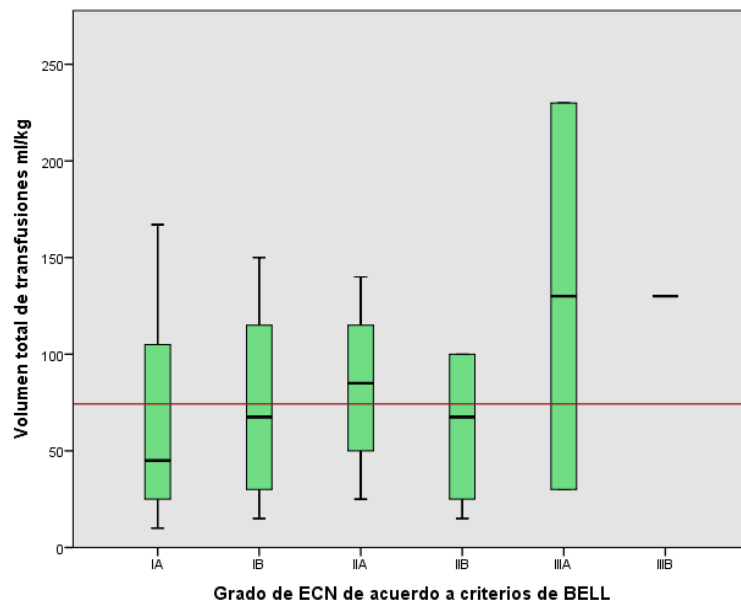
Ho: No existe diferencia entre el volumen de transfusiones y los grados de ECN
 H1: Existe diferencia entre el volumen de transfusiones y los grados de ECN

Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Volumen total de transfusiones ml/kg son las mismas entre las categorías de Grado de ECN de acuerdo a criterios de BELL.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,788	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Como el valor p de la prueba es igual a 0,788 no se rechaza la Ho; por lo tanto, no existen diferencias significativas entre el volumen de transfusiones y los grados de ECN

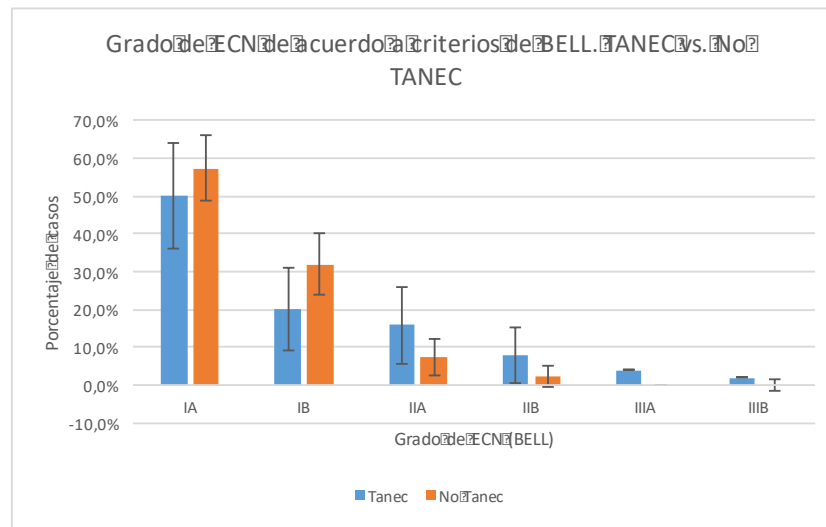


Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde
 Abreviaturas: H0, hipótesis nula; H1, hipótesis alterna; ECN, enterocolitis necrotizante.

Los lactantes con ECN asociada a transfusión (TANEC, n = 50) no tuvieron estadíos más grave de la enfermedad que aquellos con ECN no asociada a transfusión (no TANEC, n = 122), en ambos grupos más de la mitad de los neonatos se clasificaron en grados IA y IB. Se vio 3 casos de estadíos más severos (IIIA y IIIB) para el grupo TANEC vs 1 caso en el no TANEC. Estadío IA (25/50, 50% vs 70/122, 57,4%), estadío IB (10/50, 20% vs 39/122, 32%), estadío IIA (8/50, 16% vs 9/122, 7,4%), estadío IIB (4/50, 8% vs 3/122, 2,5%), estadío IIIA (2/50, 4% vs 0/122, 0%), estadío IIIB (1/50, 2% vs 1/122, 0,8%). *Tabla 11.*

Tabla 11. Comparación de los estadios de ECN de acuerdo a criterios de Bell modificados en TANEC vs No TANEC

	TANEC				NO TANEC				Total
	n	%	IC 95%		n	%	IC 95%		
IA	25	50,0%	36,1%	63,9%	70	57,4%	48,6%	66,2%	95
IB	10	20,0%	8,9%	31,1%	39	32,0%	23,7%	40,2%	49
IIA	8	16,0%	5,8%	26,2%	9	7,4%	2,7%	12,0%	17
IIB	4	8,0%	0,5%	15,5%	3	2,5%	0,0%	5,2%	7
IIIA	2	4,0%	0,0%	9,4%	0	0,0%	0,0%	0,0%	2
IIIB	1	2,0%	0,0%	5,9%	1	0,8%	-0,8%	2,4%	2
Total	50				122				172



Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

La media de tiempo en hospitalización para todos los casos de ECN fue de 24,87 días \pm 15,18 días. Se halló que los RN del grupo TANEC tuvieron días de estancia hospitalaria mucho más prolongadas en comparación al no TANEC con una diferencia de 15 días ($p = 0,000$; IC 9,44 – 20,86). Así mismo, se vio diferencia significativa en la mortalidad general; el estudio reveló que los neonatos con TANEC tienen casi 6 veces más riesgo de muerte vs. los no TANEC. (OR: 5,9; IC 2,4 – 14,56). De todos los casos con enterocolitis (ECN, $n = 172$), el grupo TANEC (50/172) evidenció 9.3% de mortalidad (16/50) y 19. 8% (34/50) obtuvo alta hospitalaria; en comparación al no TANEC (122/172) con 5.2% de mortalidad (9/122) y 65.7% (113/122) de alta. *Tablas 12A, 12B y 13.*

Tabla 12A. Días de estancia hospitalaria en Casos (ECN: TANEC vs. No TANEC) y Controles (No ECN)

	Media	Desviación Estándar
ECN (todos los casos)	24,87 días	15,18 días
TANEC	35,62 días	19,0 días
No TANEC	20,47 días	10,63 días
No ECN	16,88 días	11,35 días

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.
Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión

Tabla 12B. Comparación entre días de estancia hospitalaria de niños con TANEC vs No TANEC

Prueba	Valor P	Diferencia de medias	IC 95%	
			Inferior	Superior
5,31	0,000	15,15	9,44	20,86
Valor P menor a 0,05 presenta diferencia significativa estadística, IC 95% Intervalo de confianza				
Ho: Días de estancia grupo TANEC es igual a los días de estancia del grupo No TANEC				
H1: Días de estancia grupo TANEC No es igual a los días de estancia del grupo No TANEC				
Como el valor P de la prueba es igual a 0,000 se rechaza la Ho; por lo tanto, los días de estancia grupo TANEC No es igual a los días de estancia del grupo No TANEC y a su vez, por el intervalo del 95% de confianza de la diferencia se pudo observar que los días de estancia del grupo TANEC es mayor al No TANEC				

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde
Abreviaturas: H0, hipótesis nula; H1, hipótesis alterna; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Tabla 13. Tasa de supervivencia y mortalidad en TANEC vs No TANEC

	Muerte	Desenlace		Total	%	
		%	Alta			%
TANEC	16	9,3	34	19,8	50	29,1
No TANEC	9	5,2	113	65,7	122	70,9
Total	25	14,5	147	85,5	172	100
		OR	IC 95%			
		5,9	2,4	14,56		

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde
Abreviaturas: TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

Finalmente, a través de la estimación de riesgo con la medida de asociación se determinó que no existe relación significativa entre la transfusión de concentrado de glóbulos rojos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante. (OR: 0,47; IC 0,29 – 0,79).

Tabla 14.

Tabla 14. Relación entre Transfusión y desarrollo de ECN

		ECN						Total	
		Si		No		n	%	n	%
Transfusión	Si	TANEC	50	17,9	49	17,6	152	54,7	
	No	TANEC	53	19,1	57	20,5			
Total			172	61,9	106	38,1	278	100	
			OR		IC95%				
			0,47		0,29 0,79				

Fuente: Departamento de Estadística Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde
 Abreviaturas: ECN, enterocolitis necrotizante; TANEC, enterocolitis asociada a transfusión.

8. DISCUSIÓN

Existen varios factores de riesgo neonatales para desarrollar ECN que han sido muy consistentes a lo largo de los estudios publicados. Estos incluyen el bajo peso al nacer, la prematuridad, la alteración de la microbiota, la inmadurez intestinal ⁽¹²⁾. Se han propuesto factores adicionales que pueden contribuir al inicio de la ECN como es la transfusión de glóbulos rojos. McGrady et al. fueron los primeros en notar la asociación en 1987 ⁽³⁶⁾; en los próximos años la relación entre las transfusiones de CGR y la ECN ha recibido una importante atención de investigación, aunque estas muestran diferencias en la obtención de sus resultados.

A través de este estudio de casos y controles se reportó una prevalencia para TANEC en las terapias neonatales del Hospital Roberto Gilbert de aproximadamente el 30%, lo que guarda relación con lo publicado por Maheshwari A et al, en el 2018, quienes recopilaron varios estudios e informes de casos en busca de evidencia clínica actual para aclarar la posible asociación entre ECN y CGR ⁽⁴⁾; cifras parecidas fueron informadas también por Gephart SM, LaGamma, Amin SC et al, Josephson et al, y Christensen et al. ^(3, 6, 20, 28, 29).

De todos los neonatos diagnosticados con enterocolitis, el 29% se relacionó a exposición de CGR, y de todos los RNP transfundidos el 33% desarrolló ECN asociado a transfusión. Un poco más de la mitad del total de lactantes ingresados en

las unidades de cuidados intermedios e intensivos neonatales (54.7%) fue transfundido con al menos un concentrado eritrocitario durante su estancia hospitalaria.

Del grupo TANEC, la mayoría, 48%, correspondían a RN de muy bajo peso al nacer (< 1500 gr), y muy prematuros (28 - 31 SG) 46%, con peso promedio de $1,477.40 \pm 458.48$ g, y media de edad gestacional de 31.8 ± 2.29 SG, coincidiendo con lo reportado en la literatura ^(3, 4, 6, 20).

Se determinó que los lactantes con TANEC no tuvieron estadíos más graves de la enfermedad que aquellos no TANEC, estos resultados contrastan con lo encontrado por Gephart SM, Amin SC et al, Mohamed y Shah, y Josephson et al, quienes asociaron mayor probabilidad de intervención quirúrgica para ECN en neonatos transfundidos. ^(3, 20, 22, 28). De los RNP ingresados en las terapias neonatales del Hospital Roberto Gilbert, pocos fueron los que evolucionaron a grados severos de enterocolitis (6% en el grupo TANEC y menos del 1% para el no TANEC). La mayoría de los pacientes se agrupó en los estadíos IA y IB (70% en los TANEC y casi el 90% en los no TANEC).

La frecuencia transfusional tampoco guardó relación con estadíos más severos de la enfermedad para los casos de ECN asociado a transfusión. En un estudio de las prácticas de transfusión de 6 UCINes, Bednarek y colaboradores descubrieron que las UCINes con menos transfusiones tuvieron menor incidencia de ECN (OR = 0.3, IC: 0.1-0.8) con respecto a las UCINes que transfundieron RNP con más frecuencia (OR = 1.1, IC: 0.5-2.2); encontró que, las tasas de transfusión varían entre cada unidad de terapia neonatal. ⁽³⁵⁾.

Sin duda, uno de los hallazgos más interesantes encontrados en nuestra investigación, fueron los resultados obtenidos para las variables: estancia hospitalaria y tasa de mortalidad. El estudio reveló que los RNP con TANEC tuvieron casi 6 veces más probabilidad de morir vs los no TANEC, posiblemente en relación a las complicaciones intrahospitalarias condicionadas por una estadía más prolongada (TANEC promedio de 15 días más vs no TANEC), lo que describiremos como el verdadero impacto TANEC.

Hallazgos similares fueron descritos por Amin SC et al, Mohamed y Shah, y Josephson et al, quienes reportaron en sus estudios que la ECN en neonatos trasfundidos tiene una mayor duración de estancia hospitalaria que aquellos con ECN no asociada a transfusión. ^(20, 22, 28). Stritzke et al, informaron datos de mortalidad y morbilidad de una gran cohorte de lactantes de MBPN de la red canadiense neonatal, concluyendo que los lactantes con TANEC tenían casi el doble de probabilidades de morir que los no TANEC. (OR combinado: 1,88, IC del 95%: 1,35-2,61). ^(3, 23).

Finalmente, en nuestro estudio, la transfusión de glóbulos rojos no se relacionó significativamente con el desarrollo de ECN (OR: 0,47; IC 0,29 – 0,79), cifras que coinciden con lo reportado por Le et al, Patel RM et al, y Sharma et al. ^(8, 11, 16).

9. CONCLUSIONES

La enterocolitis necrotizante sigue siendo un problema muy devastador dentro de la población neonatal de muy bajo peso al nacer, con entidad multifactorial.

Aunque la transfusión de CGR no es igual a causa y efecto del desarrollo de ECN, si se relaciona con un tercio de la población que es expuesta a paquetes globulares, y de acuerdo a los datos arrojados en este estudio, un neonato con enterocolitis asociado a transfusión tiene hasta 6 veces más riesgo de mortalidad que uno no TANEC. Adicionalmente se estableció que más del 50% de los RN prematuros ingresados en las áreas de terapias neonatales son transfundidos por lo menos una vez durante su estadía hospitalaria.

Es necesario tomar en consideración a la transfusión de glóbulos rojos como un factor de riesgo independiente para la aparición de casos de ECN que cursan con días de hospitalización más prolongados y tasas de mortalidad más altas, generando costos elevados para el Estado, el sistema de salud y el familiar del paciente, así como el impacto social con expectativas de vida menos favorable.

10. RECOMENDACIONES

Si conforme a lo reportado en la literatura, los mecanismos de lesión propuestos para TANEC, incluyen factores como:

- Reacciones inmunológicas generadas por leucocitos que podrían encontrarse en los componentes sanguíneos al ser transfundidos ⁽⁴⁾.
- Injuria en el intestino prematuro por almacenamiento de paquetes globulares que contienen niveles altos de interleucinas, y que son aún más elevadas cuando aumenta la duración del almacenamiento ^(3, 4, 20, 22), con disminución del óxido nítrico que a su vez reduce la actividad vasodilatadora del glóbulo rojo, y produce vasoconstricción mesentérica con lesión isquémica intestinal. ^(2, 4, 6, 14, 20, 29).
- Lesión por reoxigenación en el intestino anémico ^(4, 20), al transfundir CGR en anemia extrema con Hto <25%; asociado a prácticas de alimentación enteral durante la transfusión, aumentando la motilidad intestinal, la digestión y, en consecuencia, el consumo de oxígeno ⁽¹²⁾; pudiendo alterar la perfusión esplácnica, y predisponiendo posiblemente al desarrollo de ECN. ⁽⁴⁾.

Entonces, se considera interesante promover la investigación de estudios observacionales, longitudinales, prospectivos, de carácter analítico y comparativo sobre el efecto TANEC, dirigidos a determinar su relación con los factores descritos. Así, se propone implementar líneas de investigación con los siguientes planteamientos:

- Evaluar el efecto de la alimentación en TANEC, en los que se correlacione recién nacidos con alimentación habitual versus ayuno transitorio durante la transfusión.
- Establecer predictores de TANEC, mediante la construcción e implementación de algoritmos o sistemas de puntuación, que abarquen múltiples factores de riesgo maternos y neonatales (edad gestacional, peso al nacer, comorbilidades), marcadores biológicos de la enfermedad (características clínicas, de laboratorio e imágenes), así como posibles factores asociados (anemia, alimentación enteral, edad del paquete globular, CGR leucorreducidos, entre otros), de modo que se logre obtener una escala confiable y validada de "alerta

temprana" para el desarrollo de TANEC e identificar a estos RN de manera más oportuna.

También pueden ser de interés estrategias para disminuir las transfusiones de glóbulos rojos, como: el uso de eritropoyetina recombinante. Otros enfoques potenciales incluyen la repleción de óxido nítrico en los glóbulos rojos almacenados antes de la transfusión o la administración de óxido nítrico inhalado a los recién nacidos en riesgo durante la transfusión, como lo propone Maheshwari A et al, Amin SC et al, y Christensen et al. ^(4, 20, 29).

Además se recomienda:

- Proporcionar componentes sanguíneos irradiados y leucoreducidos a todo neonato pretérmino.
- Y finalmente, mantener la adherencia a las directrices y políticas transfusionales establecidas; ya que, algunos estudios mencionan encontrar inconsistencias frecuentes en el cumplimiento de estas, incluso cuando existen pautas de transfusión. (En un estudio multicéntrico, el 30% de las transfusiones administradas se realizaron fuera de la guía, el apego mejoró y el número de transfusiones disminuyó cuando la directriz se integró en un sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas). ⁽³⁾.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castilla FY, Camba LF, Ribes BC, Creus MA y col. Enterocolitis Necrotizante. [Internet]. Upiip.com. [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Enterocolitis%20necrotizant.%202019_0.pdf
2. Orozco RDP, Zamorano JCA, Iglesias LJ, et al. Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2014;59(4):261-266.
3. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(4):232–6.
4. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Seminars in pediatric surgery*. 2018 Feb;27(1):47-51. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.009>
5. Nacimientos prematuros [Internet]. Who.int. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
6. LaGamma, Edmund F. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potential Mechanisms. *Breastfeed Med*. 2018;13(S1):S20–2. Doi: 10.1089/bfm.2018.29082.e1
7. Jaramillo-Jaramillo LI, Villegas-Alzate JD, Ruiz-Mejía C, Álvarez-Hernández LF. Use of erythrocyte package in neonatology: a qualitative [Internet]. Medigraphic.com. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apm185e.pdf>
8. Le VT, Klebanoff MA, Talavera MM, Slaughter JL. Transient effects of transfusion and feeding advances (volumetric and caloric) on necrotizing enterocolitis development: A case–crossover study. *PloS one*. 2017;12(6):e0179724.
9. Schanler RJ. Management of necrotizing enterocolitis in newborns. [Internet]. Uptodate. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?37/54/38767?source=HISTORY>
10. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2018;48(5):658–66.
11. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2016;315(9):889. Doi:10.1001/jama.2016.1204.
12. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante.

- [Internet]. Medigraphic.com. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
13. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK MHS, Curtain SC MA. Births: preliminary data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(6):1–19.
 14. Restrepo CN, Cortés F, Robledo GE. Enterocolitis necrotizante y su relación con transfusiones de concentrado de hematíes, revisión de un caso clínico. [Internet]. Edu.co. [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.unisanitas.edu.co/Revista/51/Enterocolitis_Congenita.pdf
 15. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Recién nacido prematuro. Guía de Práctica Clínica (GPC). [Internet]. Gob.ec. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-Recén-nacido-prematuro.pdf>
 16. Sharma R, Kraemer DF, Torrazza RM, Mai V, Neu J, Shuster JJ, et al. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol.* 2014;34(11):858-62.
 17. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman A, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2014;90(5):237-40.
 18. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting Disease Severity of Necrotizing Enterocolitis: how to Identify Infants for Future Novel Therapies. *J Clin Neonatol.* 2014;3(1):1–9. Doi: 10.4103/2249-4847.128717
 19. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol.* 2013;33(10):786–90. Doi:10.1038/jp.2013.60
 20. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 5):85–9. Doi:10.3109/14767058.2012.715465.
 21. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162–72. Doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
 22. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012;129(3):529-40.
 23. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(1):F10-4.

24. Fustiñana CA. Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante (ECN) [Internet]. Org.ar. [cited 2021 Jun 9]. Available from: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/57/pdf/57_revision_nec_mar12.pdf
25. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):255-64.
26. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31(3):183-7.
27. 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.
28. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo M-I, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature Infants? *J Pediatr.* 2010;157(6):972-978.e1-3.
29. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity?: TRANSFUSION-ASSOCIATED NEC. *Transfusion.* 2010;50(5):1106-12.
30. Guner YS, Friedlich P, Wee CP, Dorey F, Camerini V, Upperman JS. State-based analysis of necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res.* 2009;157(1):21-9.
31. Holder GL, Doherty DA, Patole SK. Elective red cell transfusion for anemia of prematurity and development of necrotizing enterocolitis in previously well preterm neonates: incidence and difficulties in proving a cause-effect association. *J Neonatal Perinatal Med.* 2009;2(3):181-6.
32. Perciaccante JV, Young TE. Necrotizing enterocolitis associated with packed red blood cell transfusions in premature neonates. *E-Pas.* 2008;5839.8.
33. Demestre GX, Raspall TF. Enterocolitis necrosante. *Aeped.es.* [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>
34. 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.
35. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID III, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among new born intensive care units. *J Pediatr.* 1998;133(5):601–7.

36. McGrady GA, Rettig PJ, Istre GR, Jason JM, Holman RC, Evatt BL. An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol.* 1987;126(6):1165–72.

12. ANEXOS

Matriz para ingreso de base de datos de pacientes.

NUMERO	MES	SERVICIO		HISTORIA CLINICA	SEXO	EDAD/ESTACIONAL POR BALLARDA/AL NACIMIENTO				PESO EN RAMOS (gr)			
		UCIN	CIN			Edad/Estacional SG	prematura/Extremo <28SG	mujer/prematura 28-31SG	prematura/Moderado 32-33SG	prematura/Largo 34-36SG	Peso gr.	extremado/Bajo peso/ <3000gr	mujer/Bajo peso/ <3500gr
1	ENERO	X		4163533	M	33			X		1400		X
2	ENERO	X		4166213	M	35,3				X	1140		X
3	ENERO	X		4170623	F	29		X			1012		X
4	ENERO	X		4170703	F	31		X			1456		X
5	ENERO	X		4172313	F	30		X			1258		X

TRANSFUSION GRC (EXPUESTO/NO EXPUESTO)		FRECUENCIA DE TRANSFUSIONES			DESARROLLO ECN		GRADO DE ECN DE ACUERDO A CRITERIOS DE BELL						
SI	NO	NO APLICA	# Total de Transfusiones	Volumen total de transfusiones ml/kg	SI	NO	NO APLICA	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
X			1	15		X	X						
X			8	114	X				X				
X			14	165	X			X					
X			2	35		X	X						
X			10	120	X			X					

DÍAS DESDE TRANSFUSIÓN AL DESARROLLO (TANEC)	FECHA DE NACIMIENTO	FECHA DE INGRESO A HRGE	DÍAS DESDE INGRESO HOSPITALARIO HASTA PRIMERA TRANSFUSIÓN	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DESENLACE	
					ALTA	MUERTE
NA	02/01/19	02/01/19	29	30	X	
-5	04/01/19	04/01/19	17	42		X
1	08/01/19	08/01/19	7	56		X
NA	08/01/19	08/01/19	25	42	X	
1	10/01/19	10/01/19	5	54	X	



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Schettino Villalba María Dolores** con C.C: # **1310813009** autor/a del trabajo de titulación: **“Correlación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019”**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 03 de mayo de 2021

f. _____

Nombre: **Schettino Villalba María Dolores**

C.C: **1310813009**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	“Correlación entre transfusión de concentrados de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos menor a 2,500 gramos admitidos en el servicio de neonatología del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante enero a diciembre de 2019”		
AUTOR(ES)	María Dolores Schettino Villalba		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Cecilia Edith Massache Young		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Posgrado/Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	03 de mayo de 2021	No. DE PÁGINAS:	(# 60)
ÁREAS TEMÁTICAS:	Neonatología, hematología, pediatría		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	recién nacido pretérmino, anemia del prematuro, enterocolitis necrotizante, transfusión de glóbulos rojos, RBC, injuria intestinal.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>Antecedentes: La enterocolitis necrotizante es la enfermedad gastrointestinal más frecuente y grave en los recién nacidos especialmente prematuros y con bajo peso al nacer. Estudios han informado una asociación entre las transfusiones de glóbulos rojos y su desarrollo.</p> <p>Materiales y métodos: Estudio de casos y controles retrospectivo, observacional, transversal, analítico; se incluyeron a recién nacidos prematuros de un Hospital Pediátrico de tercer nivel de Guayaquil – Ecuador, durante un periodo de 1 año.</p> <p>Resultados: Se analizaron 278 recién nacidos, 172 se diagnosticaron con enterocolitis necrotizante. Más de la mitad de la población general recibió al menos una transfusión eritrocitaria, de estos, 33% desarrolló enterocolitis asociada a transfusión. La mayoría, 48%, correspondían a lactantes de muy bajo peso al nacer y muy prematuros 46%. No se encontró relación entre la frecuencia transfusional con estadíos más severos de la enfermedad $p = 0,868$. Se halló que los neonatos con enterocolitis asociada a transfusión tuvieron 15 días de estancia hospitalaria más prolongada ($p = 0,000$; IC 95% 9,44 – 20,86) y casi 6 veces más probabilidad de morir (OR: 5,9; IC 95% 2,4 – 14,56) que aquellos con enterocolitis por otros factores. Finalmente, se determinó que no existe relación significativa entre la transfusión de concentrado de glóbulos rojos y desarrollo de enterocolitis necrotizante. (OR: 0,47; IC 95% 0,29 – 0,79).</p> <p>Conclusiones: La enterocolitis necrotizante es una entidad multifactorial; la transfusión de eritrocitos no es igual a causa y efecto para su desarrollo, pero si se relaciona con un tercio de la población que es expuesta a paquetes globulares. Un recién nacido prematuro con enterocolitis asociada a transfusión tendrá días de hospitalización más prolongados y tasas de mortalidad más altas.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-969055788	E-mail: cmassache@jbgye.org.ec dra.schettino@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vines Balanzategui Linna		
	Teléfono: +593-987165741		
	E-mail: linavi40blue@hotmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			