



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Factores predictores de perforación intestinal en neonatos con enterocolitis necrosante, evaluación de una cohorte retrospectiva en HOMI

María Paula Rivillas Reyes

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía

Bogotá D.C., Colombia

2026

Factores predictores de perforación intestinal en neonatos con enterocolitis necrosante, evaluación de una cohorte retrospectiva en HOMI

María Paula Rivillas Reyes

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Cirugía Pediátrica

Director:

Juan Javier Valero Halaby MD

Asesora metodológica:

Andrés Felipe Patiño, MSc

Línea de Investigación:

Ciencias médicas y de la salud

Grupo de Investigación:

Unidad de Cirugía Pediátrica de la Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Unidad de Cirugía Pediátrica

Bogotá D.C., Colombia

2026

Dedicatoria

A los niños, seres maravillosos, motor del mundo y reflejo de la esperanza.

Agradecimientos.

*A mi maternidad, que nunca me permite mirar atrás.
A mi hija, alucinante, rebelde, maravillosa y divertida.
A mis papás, que han sabido amarnos y acompañarnos.
A mis profesores, sus enseñanzas me acompañaran siempre.
A la universidad, que me ha dado esta oportunidad.
A HOMI, mi casa.
Al amor, la fé y la esperanza.
A la vida, perfecta y oportuna.*

Resumen

Factores predictores de perforación intestinal en neonatos con ECN: evaluación de una cohorte retrospectiva en HOMI

Introducción: La ECN (ECN) es la emergencia gastrointestinal más frecuente del periodo neonatal. La perforación intestinal representa su desenlace más grave y se asocia a una mayor mortalidad. La identificación de factores predictores de perforación constituye un desafío clínico relevante, cuya adecuada estratificación podría optimizar la ventana terapéutica en la cual la perfusión intestinal aún es recuperable.

Métodos: Se realizó un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva que incluyó neonatos con diagnóstico confirmado de ECN atendidos en HOMI entre 2020 y 2025. Se recolectaron variables clínicas, laboratoriales e imagenológicas en el curso de la enfermedad. El desenlace primario fue la presencia de perforación intestinal. Se efectuó un análisis univariado para la selección de variables candidatas y posteriormente un modelo de regresión logística multivariado para identificar predictores independientes de perforación.

Resultados: Se incluyeron 163 neonatos con ECN, de los cuales 46 (28,2 %) presentaron perforación intestinal. La cohorte se caracterizó por alta complejidad clínica y una elevada frecuencia de cardiopatías congénitas (47,2 %). En el análisis multivariado, la perfusión distal alterada (OR 9,02; IC95% 3,01–27,03; $p < 0,001$), el eritema de la pared abdominal (OR 18,91; IC95% 4,65–76,94; $p < 0,001$) y un INR elevado (OR 17,21; IC95% 3,45–85,87; $p = 0,001$) se asociaron de manera independiente con perforación intestinal.

Discusión y conclusiones: La perforación intestinal en neonatos con ECN se asocia con un perfil clínico y metabólico específico que, en algunos casos, puede identificarse antes de la aparición de hallazgos radiológicos concluyentes. Las variables independientes identificadas resaltan la importancia de un examen clínico seriado y del seguimiento estrecho de parámetros de laboratorio. Estos hallazgos aportan evidencia local que puede contribuir a la estandarización de criterios de toma de decisiones. Son necesarios estudios prospectivos que permitan validar estos predictores y desarrollar algoritmos clínicos para el diagnóstico, seguimiento y manejo de esta enfermedad.

Palabras clave: ECN; perforación intestinal; neonato; factores predictores.

Abstract

Predictive factors of intestinal perforation in neonates with necrotizing enterocolitis: evaluation of a retrospective cohort at HOMI

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most frequent gastrointestinal emergency of the neonatal period. Intestinal perforation represents its most severe outcome and is associated with increased mortality. The identification of predictive factors for perforation constitutes a relevant clinical challenge, and adequate risk stratification may optimize the therapeutic window in which intestinal perfusion is still recoverable.

Methods: We conducted an observational retrospective cohort study including neonates with a confirmed diagnosis of necrotizing enterocolitis treated at HOMI between 2020 and 2025. Clinical, laboratory, and imaging variables were collected during the course of the disease. The primary outcome was the occurrence of intestinal perforation. Univariate analysis was performed to select candidate variables, followed by a multivariable logistic regression model to identify independent predictors of perforation.

Results: A total of 163 neonates with necrotizing enterocolitis were included, of whom 46 (28.2%) developed intestinal perforation. The cohort was characterized by high clinical complexity and a high prevalence of congenital heart disease (47.2%). In the multivariable analysis, altered distal perfusion (OR 9.02; 95% CI 3.01–27.03; $p < 0.001$), abdominal wall erythema (OR 18.91; 95% CI 4.65–76.94; $p < 0.001$), and elevated INR (OR 17.21; 95% CI 3.45–85.87; $p = 0.001$) were independently associated with intestinal perforation.

Discussion and conclusions: Intestinal perforation in neonates with necrotizing enterocolitis is associated with a specific high-risk clinical and metabolic profile that, in some cases, can be identified before the appearance of definitive radiological findings. The independent predictors identified highlight the importance of serial clinical examination and close monitoring of laboratory parameters. These findings provide relevant local evidence that may contribute to the standardization of decision-making criteria. Prospective studies are needed to validate these predictors and to develop clinical algorithms for the diagnosis, monitoring, and management of this disease.

Keywords:

Necrotizing enterocolitis; intestinal perforation; neonate; predictive factors.

Contenido

Dedicatoria	IV
Agradecimientos	V
Resumen	VI
Abstract	VII
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIV
Introducción	1
1. Marco teórico	4
1.1 Planteamiento del problema.....	4
1.2. Definición y relevancia clínica actual.....	5
1.3. Epidemiología y carga global de la ECN.....	6
1.3.1. Carga de la enfermedad.....	7
1.4. Fisiopatología de la ECN.....	7
1.5. Factores predictores y protectores de ECN.....	9
1.6. Clasificación de Bell para ECN (ECN).....	11
1.7. Factores clínicos predictores de perforación intestinal en ECN.....	12
1.8. Factores de laboratorio predictivos de perforación intestinal en ECN.....	12
1.9. Biomarcadores emergentes en la predicción de ECN severa y perforación intestinal.....	14
1.10. Hallazgos imagenológicos predictivos de perforación y necesidad quirúrgica en ECN.....	14
1.11. Modelos predictivos de perforación intestinal en ECN.....	16
1.12. Manejo quirúrgico y momento óptimo de intervención en ECN.....	17
1.12.1. Indicaciones quirúrgicas clásicas y relativas.....	17
1.12.2. Tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía.....	18
1.12.3. Estrategias quirúrgicas: laparotomía, drenaje peritoneal y abdomen abierto.....	18
1.12.4. Resección completa de intestino necrótico vs resección limitada.....	19
1.13. Rol de la laparoscopia en ECN (ECN).....	20
1.14. Pronóstico y resultados quirúrgicos en ECN (ECN).....	21
1.15. Síntesis del marco teórico.....	22
2. Metodología	24
2.1. Pregunta de investigación.....	24

2.2. Tipo de estudio.....	24
2.3. Objetivos	24
2.3.1. Objetivo general	24
2.3.2. Objetivos específicos	24
2.4. Población	25
2.5. Criterios de inclusión y exclusión	25
2.5.1. Criterios de inclusión.....	25
2.5.2. Criterios de exclusión.....	25
2.6. Selección de la muestra.....	25
2.7. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos	26
2.7.1. Procedimiento para la recolección de información	26
2.7.2. Instrumentos de recolección de información	30
2.7.3. Métodos para el control de calidad de los datos	30
2.8. Desenlaces	31
2.9. Procesamiento y análisis de datos	31
2.10. Consideraciones éticas	31
3. Resultados	33
3.1 Análisis descriptivo.....	33
3.1.1 Características perinatales y basales	34
3.1.2 Tratamientos previos y soporte vital	35
3.1.3 Manifestaciones clínicas al diagnóstico	36
3.1.4 Estudios de imagen.....	37
3.1.5 Desenlaces	38
3.2 Caracterización de neonatos que requirieron intervenciones quirúrgicas.....	38
3.2.1. Características generales	38
3.2.2. Características de la perforación y la necrosis	39
3.2.3. Características de los procedimientos quirúrgicos.	40
3.3 Caracterización pacientes con cardiopatía congénita	41
3.4 Análisis Univariado.....	43
3.4.1 Características poblacionales.	43
3.4.2 Manifestaciones clínicas.	44
3.4.3 Hallazgos de laboratorio al diagnóstico	45
3.4.4 Estudios de imagen.....	47
3.4.5 Desenlaces	48
3.5 Análisis multivariado	48
4. Análisis	50

4.1 Modelo multivariado y predictores independientes de perforación.....	54
5. Conclusiones y recomendaciones	56
5.1. Conclusiones.....	56
5.2. Recomendaciones.....	59
Bibliografía	60

Lista de figuras

PÁG.

Ilustración 1: Algoritmo de selección. 33

Lista de tablas

TABLA 1- 1: Clasificación de Bell 1978	11
Tabla 2- 1: Variables evaluadas	26
Tabla 3- 1: Características demográficas continuas de la población.....	34
Tabla 3- 2: Características demográficas nominales de la población.....	35
Tabla 3- 3: Tratamientos previos y soporte vital	36
Tabla 3- 4: Manifestaciones clínicas	37
Tabla 3- 5: Hallazgos imagenológicos.....	37
Tabla 3- 6: Desenlaces clínicos.....	38
Tabla 3- 7: Caracterización de intervenciones quirúrgicas.	39
Tabla 3- 8: Extensión de la necrosis.	39
Tabla 3- 9: Segmento anatómico comprometido	39
Tabla 3- 10: Manejo quirúrgico realizado	41
Tabla 3- 11: Características de los pacientes con cardiopatías complejas	42
Tabla 3- 12: Resultados análisis univariado, variables demográficas continuas.....	43
Tabla 3- 13: Resultados análisis univariado, variables demográficas nominales	44
Tabla 3- 14: Resultados análisis univariado, variables clínicas	45
Tabla 3- 15: Resultados análisis univariado, laboratorios.....	46
Tabla 3- 16: Resultados análisis univariado, tendencias de laboratorios	46
Tabla 3- 17: Resultados análisis univariado, hallazgos radiológicos.	47
Tabla 3- 18: Resultados análisis univariado, desenlaces.	48
Tabla 3- 19: Resultados análisis multivariado.....	48

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término completo
AUC	Área bajo la curva
ECN	ECN
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
IC95%	Intervalo de confianza del 95 %
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
INR	Razón internacional normalizada
I-FABP	Intestinal Fatty Acid–Binding Protein
Na	Sodio
NF-κB	Factor nuclear kappa B
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
REDCap	Research Electronic Data Capture
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
UCIN	Unidad de cuidado intensivo neonatal
UCI	Unidad de cuidado intensivo

Introducción

La enterocolitis necrosante (ECN) es la principal emergencia gastrointestinal del periodo neonatal y constituye una enfermedad grave y potencialmente quirúrgica. Su mayor impacto se observa en las unidades de cuidado intensivo neonatal, donde afecta predominantemente a pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer y a recién nacidos con cardiopatías congénitas, con una elevada carga de morbimortalidad. A pesar de los múltiples avances alcanzados en el soporte de cuidado intensivo, en las estrategias de prevención y en los parámetros propuestos para la indicación de intervenciones quirúrgicas, los desenlaces adversos de esta enfermedad se han mantenido relativamente estables a lo largo de los años. (1)

La gravedad de la ECN radica en su potencial progresión hacia la necrosis intestinal, en algunos casos con una evolución rápida de la enfermedad.(2) La perforación intestinal y la necesidad de intervención quirúrgica marcan un punto de inflexión en el pronóstico de los pacientes, condicionando un aumento de la mortalidad, una mayor probabilidad de resecciones intestinales extensas, un riesgo elevado de síndrome de intestino corto y un impacto también significativo en el desarrollo neurológico. En series contemporáneas, la mortalidad global de la ECN oscila entre el 20 % y el 30 %, y puede superar el 40–50 % en los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico.(3)

En cuanto a la evolución clínica, uno de los principales desafíos en el manejo de la ECN es la identificación oportuna de los pacientes que progresarán hacia necrosis transmural y, con ello, hacia perforación intestinal. Durante el seguimiento de la enfermedad, su curso puede ser impredecible, con una presentación heterogénea: en algunos casos lenta y con adecuada respuesta al manejo médico, y en otros con un deterioro acelerado que progresa a compromiso hemodinámico en cuestión de horas. Aunque la única indicación absoluta de cirugía en estos pacientes es la presencia de neumoperitoneo, se ha descrito que una proporción importante de los pacientes con perforación intestinal no presenta este hallazgo

en las radiografías abdominales iniciales, lo que conduce a retrasos diagnósticos, intervenciones tardías y a una extensión ya irreversible de la necrosis intestinal.(4,5)

En este contexto, la dependencia exclusiva de criterios radiológicos resulta insuficiente para la toma de decisiones. Por ello, en las últimas décadas múltiples investigaciones han intentado establecer factores clínicos, de laboratorio e imagenológicos que permitan anticipar la progresión de la enfermedad antes de la aparición de signos radiológicos concluyentes. Resulta esencial conocer el fenotipo de los pacientes e identificar los factores predictores de perforación según la población estudiada. De manera paralela, se han desarrollado modelos multivariados y herramientas predictivas que integran múltiples parámetros con el objetivo de estratificar el riesgo de forma individualizada.

No obstante, la evidencia disponible presenta múltiples limitaciones, entre ellas la heterogeneidad de las cohortes, los tamaños muestrales pequeños en subgrupos como los pacientes con cardiopatías congénitas, las diferencias en las definiciones operativas de severidad de la ECN y la variabilidad en los criterios de indicación quirúrgica. A ello se suma una escasa representación de poblaciones latinoamericanas. De la misma manera, la aplicabilidad de muchos modelos predictivos en contextos clínicos específicos sigue siendo incierta, lo que genera una necesidad clara de validar estos predictores en cohortes locales que reflejen la realidad epidemiológica y asistencial de cada institución.

En el contexto colombiano, y particularmente en hospitales como HOMI, centro de referencia de alta complejidad sin disponibilidad de unidades de ginecoobstetricia, la ECN continúa siendo una causa frecuente de morbimortalidad e indicación quirúrgica, lo que genera la necesidad de crear diversas estrategias conjuntas entre neonatología y cirugía pediátrica para su manejo. La posibilidad de identificar tempranamente a los pacientes con mayor probabilidad de perforación intestinal no solo tiene implicaciones pronósticas, sino que puede modificar de manera directa la ventana terapéutica en la cual la perfusión intestinal aún es recuperable y, por consiguiente, limitar la extensión de la resección intestinal y mejorar, en última instancia, la supervivencia.(4)

Con base en lo anterior, el presente estudio tiene como propósito identificar los factores predictores clínicos, metabólicos e imagenológicos asociados con una mayor probabilidad de perforación intestinal en neonatos con ECN atendidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal de HOMI durante el periodo comprendido entre 2020 y 2025. A través de una

cohorte retrospectiva, se busca caracterizar la población y evaluar el desempeño de diferentes variables como predictores de perforación, con el fin de contribuir al desarrollo de criterios más precisos que orienten la toma de decisiones quirúrgicas tempranas y a la estandarización del manejo de la ECN en contextos de alta complejidad.

1. Marco teórico

1.1 Planteamiento del problema

La ECN es la entidad potencialmente quirúrgica más frecuente en la edad neonatal. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes prematuros, de bajo peso al nacer y con cardiopatías congénitas.(1,2) Se caracteriza por desencadenar una cascada inflamatoria intestinal que puede evolucionar hacia perforación intestinal, una complicación que incrementa de forma importante la morbimortalidad. En el HOMI, hospital de alta complejidad que cuenta con UCI neonatal, la mayoría de los pacientes atendidos presentan alguna de estas características, por lo que se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad. En el último semestre se han confirmado y dado seguimiento a 23 pacientes con ECN; de estos, el 13 % presentó perforación intestinal con requerimiento de múltiples intervenciones quirúrgicas, mientras que en la literatura los casos de perforación pueden alcanzar hasta el 40 %. (3,4)

El problema radica en la dificultad que tienen neonatólogos y cirujanos pediatras para contar con un diagnóstico suficientemente preciso que permita prever una perforación intestinal, ya que esta puede presentarse en cualquier momento del curso de la enfermedad, pero no es clínicamente evidente desde sus fases iniciales, lo que conduce a un diagnóstico tardío en múltiples oportunidades.(5,6) Dado lo anterior, al tratarse de una patología con alta prevalencia en las UCIN, un número importante de investigaciones ha tenido como objetivo evaluar los factores predictores de perforación intestinal en neonatos con ECN, con el fin de lograr una detección e intervención oportunas y, de esta manera, mejorar los desenlaces de estos pacientes.

1.2. Definición y relevancia clínica actual

La ECN (ECN) es un síndrome inflamatorio intestinal agudo, caracterizado por necrosis variable de la mucosa y de la pared intestinal, acompañado de una respuesta sistémica que puede progresar rápidamente hacia sepsis, shock y perforación. Es considerada la emergencia gastrointestinal más grave del periodo neonatal.(1,2)

En la actualidad, la definición operativa más aceptada combina criterios clínicos, radiológicos y quirúrgicos, siendo esencial para su diagnóstico la demostración de neumatosis intestinal, gas portal o hallazgos de necrosis intestinal en cirugía.

Revisiones recientes han señalado que la ECN no es una entidad única, sino un espectro clínico heterogéneo en el que se pueden identificar varios subtipos:(1)

- ECN clásica del prematuro: asociada a inmadurez intestinal, disbiosis, alimentación enteral y activación del TLR4. Es el fenotipo predominante.
- ECN cardiogénica: descrita en neonatos a término o pretérmino tardíos con cardiopatías congénitas; se asocia a hipoperfusión mesentérica crónica y se presenta con menor frecuencia de neumatosis, diagnóstico más tardío y mayor mortalidad. (7)
- ECN atípica o “staccato NEC”: caracterizada por deterioro sistémico acelerado, con rápida progresión hacia perforación y shock.

La ECN continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en prematuros extremos y de muy bajo peso. Revisiones contemporáneas reportan mortalidades globales del 20–30 %, que ascienden hasta el 50 % cuando se requiere tratamiento quirúrgico, con un claro patrón de mayor mortalidad en los lactantes más inmaduros.(4)

En neonatos con cardiopatías congénitas, la ECN representa una complicación de impacto significativo, con mortalidades entre el 20–35 %, especialmente tras cirugía cardíaca o en presencia de hipoperfusión sostenida. Asimismo, se asocia con una alta morbilidad, secuelas digestivas a largo plazo y un impacto neurológico importante.(8)

1.3. Epidemiología y carga global de la ECN

La ECN (ECN) es una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes y devastadoras del período neonatal y continúa siendo una causa principal de morbimortalidad en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN). A pesar de los avances en el soporte intensivo y en las estrategias de prevención, la incidencia global de la enfermedad y sus desenlaces adversos se han mantenido relativamente estables en las últimas décadas, especialmente en los grupos de mayor vulnerabilidad, como los prematuros extremos y los recién nacidos con cardiopatías congénitas.(9,10) Incidencia según edad gestacional, peso y comorbilidades

La ECN afecta aproximadamente al 5 % de los recién nacidos ingresados en UCIN, con una incidencia cercana al 9 % entre los lactantes nacidos entre las 22 y 29 semanas de edad gestacional, lo que confirma la estrecha relación entre prematuridad y desarrollo de la enfermedad.(10) En la mayoría de las series, entre el 70 % y el 90 % de todos los casos de ECN ocurren en prematuros, concentrándose el mayor riesgo en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g) y extremadamente bajo peso al nacer (<1000 g).(10–12)

Aunque la ECN se asocia clásicamente con la prematuridad, un porcentaje no despreciable de casos ocurre en recién nacidos a término. En algunas cohortes, aproximadamente el 12 % de los casos se presentan en recién nacidos a término, con una mayor prevalencia de cardiopatías congénitas y una presentación más temprana de la enfermedad.(10) Esta incidencia aumenta aún más en pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, siendo más frecuente en estos neonatos el requerimiento de soporte vasoactivo y ventilación mecánica. (13) Grandes estudios estiman una incidencia global de ECN cardiogénica del 7 % en lactantes a término y hasta del 13 % en prematuros de bajo peso.(14)

La epidemiología de la ECN muestra una considerable variabilidad geográfica. En redes perinatales internacionales se han comunicado incidencias tan bajas como el 2 % en Japón y tan altas como 7–9 % en países como Canadá e Italia entre los prematuros, lo que sugiere que factores asociados al entorno, las prácticas de alimentación y las políticas de manejo perinatal influyen de manera significativa en la aparición de la enfermedad. (11)

A pesar del progreso en el cuidado intensivo neonatal y en la supervivencia de los prematuros extremos, la incidencia global de ECN no ha disminuido de manera consistente. Esto podría asociarse a la ampliación de la población en riesgo, dado el aumento en la supervivencia de los neonatos de menor peso, lo que puede contrarrestar los beneficios de las estrategias preventivas: mejora la supervivencia global, pero aumenta la carga de ECN quirúrgica, de forma similar a lo observado en los programas de cirugía cardíaca congénita.(14)

1.3.1. Carga de la enfermedad

La ECN se asocia con una mortalidad considerable y con una importante carga de secuelas a largo plazo. Entre los prematuros de extremadamente bajo peso (<1000 g), se han descrito tasas de mortalidad del 30–50 % (12) con datos que indican que aproximadamente un tercio de los casos de ECN puede ser letal, predominando aquellos en los que se requiere un procedimiento quirúrgico.(3,15)

En las cohortes de prematuros sometidos a cirugía por ECN, la mortalidad posoperatoria a 30 días puede superar el 40–50 %, reflejando la gravedad de la enfermedad. Además, entre los sobrevivientes, hasta una cuarta parte desarrolla secuelas gastrointestinales significativas y más del 40 % presenta alteraciones en el neurodesarrollo.(3,4)

La presencia de cardiopatía congénita también modifica el pronóstico, asociándose con un mayor tiempo de hospitalización, una mayor tasa de mortalidad y una mayor probabilidad de requerir soporte vasopresor, sin que hasta el momento se hayan documentado diferencias relevantes en la edad al diagnóstico o en el requerimiento de cirugía.(13)

1.4. Fisiopatología de la ECN

Vulnerabilidad del intestino prematuro: El intestino del prematuro presenta una inmadurez estructural y funcional que lo hace altamente susceptible al daño. La barrera epitelial es más permeable, la capa mucosa es más delgada y la expresión de proteínas de uniones estrechas es limitada. Esto facilita la translocación bacteriana y la activación

exagerada de cascadas inflamatorias cuando ocurre disbiosis o exposición a patógenos.(16,17)

Hipoxia, isquemia y lesión por reperfusión: La hipoxia tisular es un eje central en la génesis de la ECN. El prematuro presenta una microcirculación inestable, escasa autorregulación mesentérica y un equilibrio alterado entre vasoconstrictores (endotelina-1) y vasodilatadores (óxido nítrico). La reperfusión posterior genera radicales libres, estrés oxidativo y daño endotelial, facilitando la necrosis y la propagación de la inflamación sistémica.(16)

Disfunción endotelial y apoptosis: La lesión inicial del enterocito progresa hacia apoptosis mediada por vías como caspasas, RIPK1 y RIPK3. La pérdida de viabilidad celular conduce a desprendimiento epitelial, ulceración y exposición de la lámina propia. La necrosis mural se convierte en un punto de inflexión hacia perforación cuando la inflamación y el estrés oxidativo superan los mecanismos locales de contención.(17)

Activación de TLR4 y cascadas inflamatorias: El TLR4 es el eje molecular más asociado al desarrollo de ECN. Su expresión se encuentra aumentada en el intestino prematuro. La exposición a lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas activa NF- κ B, induce producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8) y favorece la apoptosis enterocitaria. El resultado final es inflamación descontrolada, pérdida de la barrera intestinal y progresión hacia necrosis.(18)

Microbiota inmadura: La disbiosis característica previa a la ECN incluye predominio de Gammaproteobacterias y disminución de Firmicutes. Esta microbiota inmadura produce metabolitos proinflamatorios, activa TLR4 y altera la homeostasis inmunológica. No existe un patógeno único causante, pero sí un patrón microbiano inflamatorio asociado a mayor riesgo.(19)

Respuesta inmunológica alterada: El sistema inmune del prematuro se caracteriza por una baja capacidad antiinflamatoria, escasa producción de IL-10 y un sistema fagocitario inmaduro. La activación inmunitaria asociada a la disbiosis genera una respuesta amplificadas, con liberación de citocinas que perpetúan el daño epitelial y favorecen la progresión hacia shock séptico.(18)

Interacción alimentación-microbiota e inflamación: La alimentación con leche materna provee factores antiinflamatorios, oligosacáridos y componentes inmunomoduladores que protegen la barrera intestinal. En contraste, la alimentación con fórmula favorece disbiosis, mayor expresión de TLR4 y riesgo de inflamación intestinal. Los patrones de alimentación temprana influyen directamente en la estabilidad epitelial y en la colonización microbiana.(20–22)

ECN cardiogénica: En neonatos con cardiopatías congénitas, la patogénesis difiere de la ECN clásica. Predominan la hipoperfusión sistémica y mesentérica, la circulación dependiente del ductus y la mezcla arterial–venosa con baja saturación. La isquemia crónica genera vulnerabilidad mucosa y la reperfusión posterior amplifica el daño.(7,14,23)

1.5. Factores predictores y protectores de ECN

Factores de riesgo en prematuros: Los prematuros constituyen el grupo de mayor vulnerabilidad para desarrollar ECN. La inmadurez intestinal, la inestabilidad hemodinámica y la exposición temprana a alimentación enteral se combinan con una microbiota disbiótica que precede al inicio clínico de la enfermedad. Entre los factores asociados se incluyen la asfixia perinatal, la ventilación mecánica prolongada, la presencia de ductus arterioso persistente, la necesidad de soporte inotrópico, la prematuridad extrema y el muy bajo peso al nacer.(10,12)

Factores de riesgo en neonatos con cardiopatías congénitas: Los neonatos con cardiopatías presentan un fenotipo diferente de ECN, en el que la hipoperfusión mesentérica juega un papel central. Las cardiopatías ductus-dependientes, el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y los estados de bajo gasto predisponen a isquemia crónica del intestino. (13,23)El uso de prostaglandina E1, la hipoxemia persistente, la circulación de mezcla y el shock aumentan el riesgo. A diferencia de los prematuros, estos neonatos pueden ser de mayor peso y edad gestacional, pero la vulnerabilidad intestinal está condicionada por el estado hemodinámico.(14)

Factores de riesgo en neonatos a término: Aunque la mayoría de los casos de ECN ocurren en prematuros, un porcentaje significativo se presenta en recién nacidos a término.

En estos pacientes, los factores de riesgo más relevantes incluyen cardiopatías congénitas, asfixia perinatal, sepsis temprana, policitemia, hipoglucemia y la exposición a eventos hipóxicos. La ECN en el recién nacido a término suele debutar de manera más precoz y con mayor inestabilidad hemodinámica.(10)

Factores hematológicos: La anemia profunda se ha identificado como un factor asociado a mayor riesgo de ECN al comprometer la oxigenación tisular intestinal. La transfusión de glóbulos rojos ha sido objeto de controversia ya que algunos estudios han descrito una relación temporal entre la transfusión y el inicio de ECN, mientras que otros sugieren que la anemia previa es el verdadero riesgo subyacente.(24)

Factores infecciosos: El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro en los primeros días de vida se ha relacionado con un aumento del riesgo de ECN, probablemente debido a la alteración de la microbiota neonatal y la selección de flora proinflamatoria. La disbiosis, especialmente la proliferación de Gammaproteobacterias, puede preceder al inicio del cuadro clínico.(25)

Factores asociados a la alimentación: La alimentación es un determinante clave del riesgo de ECN. La alimentación con fórmula aumenta la probabilidad de disbiosis y de activación inflamatoria intestinal. La alimentación enteral rápida o la introducción inconsistente de volúmenes puede incrementar el riesgo en prematuros hemodinámicamente inestables. Por el contrario, la leche materna contiene factores antiinflamatorios, oligosacáridos, inmunoglobulinas y componentes bioactivos que modulan la microbiota, protegen la barrera intestinal y reducen el riesgo de ECN.(21,22)

Probióticos como factor protector: Los probióticos han demostrado reducir la incidencia de ECN en múltiples ensayos y metaanálisis, especialmente en lactantes de muy bajo peso. La eficacia varía según la cepa utilizada, siendo más consistentes los resultados con *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus reuteri*. Actúan modulando la microbiota, fortaleciendo la barrera epitelial y reduciendo la inflamación. Sin embargo, la implementación clínica varía entre centros debido a consideraciones regulatorias y de seguridad.(26)

1.6. Clasificación de Bell para ECN (ECN)

La clasificación de Bell, propuesta en 1978, es el sistema clínico-radiológico clásico para estratificar la severidad de la ECN. A diferencia de versiones posteriores, la clasificación original contempla únicamente tres etapas principales: I, II y III. Su objetivo inicial fue estandarizar la descripción clínica y facilitar decisiones de manejo en un contexto en el que la ecografía no tenía un rol relevante y la fisiopatología estaba aún en desarrollo.(27)

Tabla 1- 1: Clasificación de Bell 1978 (27)

Etapa	Descripción	Criterios
Estadio I (Sospecha)	Signos inespecíficos con hallazgos leves	<ul style="list-style-type: none"> a. Uno o más factores históricos que produzcan estrés perinatal. b. Manifestaciones sistémicas: inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia. c. Manifestaciones gastrointestinales: mala alimentación, aumento de residuos pre-gástricos, emesis (biliosa o sangre oculta), distensión abdominal leve, sangre oculta en heces (sin fisura). d. Radiografía abdominal: distensión con íleo leve.
Estadio II (Definitiva)	Signos más claros y hallazgos radiológicos diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> a. Uno o más factores históricos. b. Signos de la etapa I más sangrado gastrointestinal persistente (oculto o franco); distensión abdominal marcada. c. Radiografía abdominal: distensión intestinal significativa con íleo; separación de asas del intestino delgado, asas rígidas, neumatosis intestinal, gas en vena porta.
Estadio III (Avanzada)	Enfermedad grave con compromiso sistémico	<ul style="list-style-type: none"> a. Uno o más factores históricos. b. Signos previos más deterioro de signos vitales, choque séptico o hemorragia gastrointestinal marcada. c. Radiografía abdominal: neumoperitoneo más hallazgos de II.

Aunque sigue siendo el sistema más utilizado en la práctica clínica, esta clasificación tiene limitaciones claras, entre ellas: no predecir la necesidad de intervención quirúrgica, no

discriminar las posibles complicaciones, no incluir los hallazgos ecográficos y no establecer diferencias según la etiología.(11,18)

1.7. Factores clínicos predictores de perforación intestinal en ECN

Los patrones de progresión hacia perforación difieren significativamente entre prematuros y neonatos a término. En prematuros, la evolución suele ser más insidiosa, con deterioro metabólico progresivo, apnea recurrente y mayor riesgo de necrosis transmural. En los neonatos a término, especialmente en presencia de cardiopatías congénitas o episodios hipóxicos, la progresión puede ser más rápida y asociarse con mayor inestabilidad hemodinámica.(10)

Los signos clínicos más frecuentemente asociados con perforación inminente incluyen distensión abdominal marcada, empeoramiento súbito del estado general, eritema o coloración violácea de la pared abdominal y aparición de masa palpable. La presencia de dolor abdominal o signos de peritonitis constituye una señal crítica de alarma.(28,29)

El deterioro hemodinámico progresivo es un predictor mayor de perforación, destacándose la hipotensión persistente, la taquicardia mantenida, la necesidad creciente de soporte inotrópico y la acidosis metabólica refractaria. El incremento en los requerimientos ventilatorios, la aparición de apnea recurrente y la desaturación súbita pueden reflejar un compromiso sistémico secundario a necrosis.(28)

Un porcentaje significativo de pacientes con perforación intestinal no presenta neumoperitoneo en las imágenes iniciales. En estos casos, los predictores clínicos cobran mayor importancia e incluyen deterioro hemodinámico acelerado, distensión abdominal fija, sensibilidad marcada, cambios en la perfusión sistémica y empeoramiento súbito del estado general.(30)

1.8. Factores de laboratorio predictivos de perforación intestinal en ECN

Los parámetros de laboratorio constituyen herramientas fundamentales para identificar a los neonatos con ECN (ECN) en riesgo de progresar hacia necrosis transmural, perforación

intestinal o necesidad de intervención quirúrgica. La evidencia basada en estudios de cohorte, análisis multivariados y metaanálisis recientes demuestra que los cambios hematológicos, electrolíticos, metabólicos y bioquímicos pueden anticiparse al deterioro clínico.

La **trombocitopenia** progresiva es uno de los hallazgos más consistentemente asociados con perforación intestinal en ECN. Descensos rápidos en el recuento de plaquetas reflejan una activación inflamatoria sistémica y daño tisular intestinal. La presencia de trombocitopenia severa debe considerarse un signo de alarma que amerita vigilancia estrecha y evaluación quirúrgica temprana.(31)

La **PCR elevada** se correlaciona de manera directa con la severidad de la ECN. Los neonatos con ECN quirúrgica muestran valores significativamente más altos que aquellos manejados de manera no quirúrgica. Los metaanálisis sugieren que niveles persistentemente elevados o en ascenso indican progresión hacia necrosis transmural. Valores superiores a 20 mg/L se han asociado con la necesidad de intervención quirúrgica.(32) Aunque se utiliza con menor frecuencia, la procalcitonina elevada refleja respuesta inflamatoria sistémica y se asocia con cuadros más agresivos de ECN. Valores persistentemente elevados en conjunto con acidosis y deterioro hemodinámico pueden anticipar la evolución hacia ECN quirúrgica.

El lactato es un marcador clave de hipoperfusión tisular y se correlaciona fuertemente con el riesgo de perforación y mortalidad. Niveles elevados reflejan compromiso microvascular intestinal y deterioro sistémico. Es uno de los predictores más consistentes de necesidad quirúrgica.(31) La relación lactato/albúmina combina dos parámetros con valor pronóstico: hipoperfusión y estado nutricional–inflamatorio. Valores altos se han identificado como predictores robustos de mortalidad y de progresión a ECN quirúrgica.(33)

La **hiponatremia** es un hallazgo frecuente en neonatos con ECN severa. Se interpreta como un marcador indirecto de respuesta inflamatoria, fuga capilar y compromiso sistémico, y se ha asociado con mayor probabilidad de manejo quirúrgico.(31) La **hipoalbuminemia**, la elevación del déficit de base, la acidosis metabólica severa y las alteraciones de la coagulación también se relacionan con mayor riesgo de perforación. Si

bien no son específicos, su presencia persistente es indicadora de inestabilidad sistémica y progresión de la enfermedad.(31)

En conjunto, los marcadores séricos predictivos más relevantes para anticipar perforación o necesidad quirúrgica incluyen trombocitopenia progresiva, elevación de PCR y lactato, hiponatremia, disfunción renal y alteraciones metabólicas, constituyendo herramientas clave para el monitoreo clínico y la toma de decisiones.

1.9. Biomarcadores emergentes en la predicción de ECN severa y perforación intestinal

Los biomarcadores emergentes buscan superar las limitaciones de los exámenes de laboratorio tradicionales al identificar de manera más temprana la progresión hacia ECN quirúrgica. Basados en estudios moleculares, fecales, proteómicos y metabolómicos, estos marcadores reflejan daño epitelial, inflamación avanzada y cambios metabólicos característicos de la enfermedad.

Algunos de estos marcadores son:

- I-FABP (Intestinal Fatty Acid–Binding Protein): proteína específica del enterocito liberada ante el daño de la mucosa; se ha encontrado más elevada en neonatos que requieren una intervención quirúrgica.
- Calprotectina fecal: marcador de inflamación intestinal con baja especificidad frente a otras patologías inflamatorias.
- Defensinas y péptidos antimicrobianos: aumentan en situaciones de inflamación intestinal y se han utilizado como marcadores complementarios.
- Citocinas (IL-6 e IL-8): su elevación refleja una activación exagerada del sistema inmune y de la respuesta inflamatoria. (17,34)

1.10. Hallazgos imagenológicos predictivos de perforación y necesidad quirúrgica en ECN

Las técnicas de imagen son un componente central en la evaluación de la ECN (ECN), tanto para confirmar el diagnóstico como para estratificar el riesgo de progresión hacia enfermedad quirúrgica o perforación intestinal. Aunque la radiografía simple de abdomen

continúa siendo la herramienta inicial en la mayoría de hospitales, la evidencia reciente demuestra que la ecografía abdominal aporta información pronóstica más sensible, especialmente en escenarios de radiografías equívocas o ausencia de neumoperitoneo. (2,34,35)

La radiografía simple de abdomen sigue siendo el estudio de primera línea por su amplia disponibilidad y rapidez. Presenta una alta especificidad, pero se han descrito sensibilidades tan bajas como 13–25 % para detectar neumatosiis y gas portal, con un número considerable de falsos negativos. En cuanto a la perforación intestinal y el hallazgo de neumoperitoneo, en una cohorte se describió una sensibilidad de apenas 40 % con una especificidad de 90 %, mientras que el valor predictivo negativo se situó alrededor del 80 %. (35) Estos datos refuerzan que la radiografía es muy específica cuando los hallazgos son francos (por ejemplo, neumoperitoneo evidente), pero poco sensible para anticipar necrosis transmural, por lo que apoyarse exclusivamente en ella puede retrasar la indicación quirúrgica.

La ecografía abdominal (AUS) permite visualizar en tiempo real el grosor y la ecogenicidad de la pared intestinal, la presencia de neumatosiis, gas portal, líquido libre y, de forma crucial, la perfusión mural mediante Doppler. En una serie de neonatos con sospecha de ECN, la presencia de neumatosiis en la ecografía mostró una sensibilidad de 78,6 % y especificidad de 100 %, con un valor predictivo positivo de 100 %, superando claramente el rendimiento de la radiografía. (35)

La AUS ha demostrado ser especialmente útil en el subgrupo de neonatos con sospecha alta de ECN avanzada pero sin neumoperitoneo; en estos casos, la combinación de neumatosiis ecográfica, gas portal y líquido libre se correlaciona con enfermedad avanzada y mayor probabilidad de requerir cirugía. (36) Se han desarrollado diferentes puntuaciones ecográficas que combinan los factores ya descritos, con áreas bajo la curva (AUC) cercanas a 0,96 para predecir la necesidad de cirugía.

1.11. Modelos predictivos de perforación intestinal en ECN

La ECN (ECN) continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, y la perforación intestinal representa su forma más grave y rápidamente progresiva. Debido a que los signos clásicos como el neumoperitoneo suelen aparecer tardíamente, algunos estudios han desarrollado modelos predictivos clínicos, bioquímicos y multimodales que permiten anticipar la progresión hacia perforación antes de que ocurra el colapso fisiológico.

Diversos estudios retrospectivos y prospectivos han construido regresiones logísticas centradas en identificar predictores clínicos tempranos de perforación intestinal. En general, estos modelos coinciden en que la inestabilidad hemodinámica sostenida (hipotensión persistente, necesidad de inotrópicos), la distensión abdominal progresiva, el aumento de los requerimientos ventilatorios, la aparición de ascitis en ecografía y el deterioro metabólico acelerado se asocian de forma independiente con el riesgo de perforación.(37,38)

Los modelos multivariados basados en laboratorios combinan variables como trombocitopenia marcada, hiponatremia, hipoalbuminemia, acidosis metabólica, PCR elevada, neutropenia o linfocitopenia. Los mejores modelos bioquímicos alcanzan AUC superiores a 0,80, demostrando su utilidad para anticipar el deterioro incluso en ausencia de hallazgos imagenológicos.(11,31,39) Algunos nomogramas integran múltiples variables asociadas a inflamación severa, necrosis y compromiso perfusional. Reportan AUC mayores de 0,85 y permiten una estratificación individualizada del riesgo, útil para decidir vigilancia estrecha o intervención temprana.(40,41)

En los estudios de progresión rápida, los predictores centrales incluyen hiponatremia, PCR ≥ 10 mg/L, pH $< 7,2$, ascitis ecográfica y soporte hemodinámico creciente. Estos modelos presentan AUC elevadas y permiten identificar neonatos que podrían requerir cirugía en menos de 48 horas.(42)

Los modelos enfocados en prematuros de muy bajo peso destacan como predictores principales la hipotensión temprana, la sepsis tardía previa, la ventilación invasiva sostenida y la acidosis persistente. (43)

1.12. Manejo quirúrgico y momento óptimo de intervención en ECN

La ECN (ECN) quirúrgica representa el extremo más grave del espectro de la enfermedad y concentra la mayor carga de mortalidad, síndrome de intestino corto y secuelas neurocognitivas. La decisión de operar, el tipo de intervención y, sobre todo, el momento en que se realiza la cirugía son determinantes directos del pronóstico. La literatura coincide en que una parte de estos desenlaces adversos podría ser evitable si la indicación quirúrgica se realiza de manera más temprana y basada en criterios multimodales, en lugar de depender exclusivamente de la aparición tardía de neumoperitoneo.(44,45)

1.12.1. Indicaciones quirúrgicas clásicas y relativas

La única indicación absoluta de cirugía en ECN es la presencia de neumoperitoneo como signo inequívoco de perforación intestinal. Sin embargo, menos de la mitad de los recién nacidos con necrosis transmural o perforación demostrada exhiben neumoperitoneo, lo que hace insuficiente esperar este hallazgo para decidir la intervención. Con base en ello, múltiples grupos han descrito un conjunto de indicaciones “relativas” que, en combinación, se asocian con la necesidad de cirugía temprana. Entre ellas se incluyen: deterioro clínico progresivo pese a manejo óptimo, acidosis metabólica persistente, hiponatremia rápida, trombocitopenia profunda, ascitis o líquido libre en ecografía y asas fijadas o masa inflamatoria palpable.

Estudios prospectivos y series multicéntricas han mostrado que la indicación quirúrgica basada en “fracaso del tratamiento médico” se asocia a un retraso promedio cercano a 24–30 horas respecto a los pacientes intervenidos por perforación evidente, con un riesgo significativamente mayor de muerte o necesidad de nutrición parenteral prolongada a los 28 días posoperatorios. Otros trabajos en poblaciones de pretérminos describen que las indicaciones radiográficas aisladas (por ejemplo, asas fijadas sin claro compromiso clínico) se correlacionan con tiempos de espera aún mayores y con mayor incidencia de síndrome de intestino corto, probablemente porque el intestino se reseca en fases más avanzadas de necrosis.(44)

1.12.2. Tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía

El intervalo entre el diagnóstico de ECN y la laparotomía ha sido objeto de múltiples estudios observacionales. En general, se ha descrito una gran variabilidad en el tiempo que tardan los pacientes en ser llevados a cirugía, y aquellos operados por deterioro clínico sin perforación evidente suelen intervenir más tarde, con un pronóstico menos favorable debido al compromiso basal del paciente.

Existen pocos estudios que vinculen de forma directa la hora de la cirugía con desenlaces duros como la mortalidad, las secuelas neurológicas y el tiempo de nutrición parenteral. No se ha encontrado una asociación consistentemente significativa; sin embargo, se ha observado un mejor pronóstico en los neonatos intervenidos tempranamente al evidenciar un neumoperitoneo.

Otras series basadas en el tiempo desde el diagnóstico han documentado que los pacientes intervenidos $\geq 72-80$ horas después de este presentan con mayor frecuencia síndrome de intestino corto, mientras que los tiempos más cortos se asocian con mayor preservación de intestino viable, sin diferencias claras en la mortalidad global. Estas observaciones apoyan un enfoque de “ventana terapéutica” en el que la cirugía no se adelanta de forma indiscriminada al primer signo de sospecha, pero tampoco se difiere hasta que la necrosis intestinal es extensa e irreversible.(45,46)

1.12.3. Estrategias quirúrgicas: laparotomía, drenaje peritoneal y abdomen abierto

La estrategia estándar en la mayoría de centros ante ECN quirúrgica es la laparotomía con resección de intestino claramente necrótico y creación de un estoma proximal (ileostomía o yeyunostomía). El objetivo es remover el tejido desvitalizado, controlar la sepsis intraabdominal y preservar la mayor longitud posible de intestino viable. Revisiones narrativas y estudios comparativos muestran que esta conducta continúa siendo la más utilizada y que la mayor parte de los pacientes requieren una segunda cirugía para restablecer la continuidad intestinal.(47,48)

El drenaje peritoneal primario se emplea como procedimiento de rescate en prematuros extremadamente inestables o con muy bajo peso, en quienes el riesgo anestésico de una laparotomía prolongada es inaceptable. Ensayos aleatorizados y metaanálisis que

comparan drenaje primario frente a laparotomía en perforación intestinal (ECN y perforación espontánea) no demuestran diferencias claras en la mortalidad a 28–90 días, aunque una proporción importante de los pacientes drenados termina requiriendo laparotomía de rescate. En la práctica, el drenaje se considera hoy una estrategia puente más que un tratamiento definitivo.(49)

En casos de ECN catastrófica con hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental, algunos grupos han descrito el uso de cirugía de abdomen abierto como medida de control de daños. Esta técnica permite descomprimir rápidamente la cavidad, estabilizar la ventilación y la hemodinamia, y diferir la resección definitiva a un segundo tiempo, cuando el paciente se encuentra más compensado. Las series publicadas son pequeñas, pero muestran mejoría rápida de parámetros respiratorios y vasopresores tras la descompresión, con supervivencia cercana al 50 % en una cohorte de pretérminos con ECN casi fatal.(46,50)

1.12.4. Resección completa de intestino necrótico vs resección limitada

Tradicionalmente se ha debatido si es preferible resecar todo el intestino de aspecto necrótico en la primera laparotomía o dejar segmentos dudosos *in situ* para evitar resecciones extensas y síndrome de intestino corto. Un estudio contemporáneo comparó dos estrategias: resección completa del intestino necrótico frente a dejar segmentos comprometidos, pero no perforados en la cavidad. La resección completa se asoció de manera independiente con mayor supervivencia (OR ~5 en análisis multivariado), sin impacto negativo en la probabilidad de alcanzar autonomía enteral en los sobrevivientes. Estos datos respaldan una estrategia agresiva de resección del tejido claramente desvitalizado, siempre que pueda respetarse una longitud mínima de intestino funcional.

La literatura también compara resección con estoma versus resección con anastomosis primaria en enfermedad limitada. En general, los estudios observacionales no muestran diferencias consistentes en mortalidad ni en autonomía enteral, pero la anastomosis primaria se asocia con mayor riesgo de dehiscencia o estenosis anastomótica, mientras que el estoma implica morbilidad propia (prolapso, retracción, alteraciones

hidroelectrolíticas) y la necesidad de una segunda cirugía. La elección entre ambas opciones suele individualizarse según la extensión de la necrosis, la estabilidad hemodinámica y la experiencia del equipo.(46,51)

1.13. Rol de la laparoscopia en ECN (ECN)

La laparoscopia ha emergido como una herramienta diagnóstica y terapéutica complementaria en la ECN (ECN), especialmente en escenarios donde la clínica, el laboratorio y la imagen no permiten definir claramente la necesidad de intervención quirúrgica. Aunque su implementación sigue siendo limitada a centros con alta experiencia neonatal, la evidencia disponible sugiere que puede mejorar la precisión diagnóstica, evitar laparotomías innecesarias y optimizar el momento quirúrgico.

La ECN en fase avanzada cursa con necrosis transmural, perforación y sepsis. Sin embargo, el neumoperitoneo, única indicación absoluta de cirugía, aparece tardíamente y solo en una proporción de los casos. En este contexto, la laparoscopia permite evaluar directamente la viabilidad del intestino, la presencia de perforaciones contenidas y el grado de contaminación peritoneal. Aunque la evidencia en población neonatal aún es limitada, en estudios animales la laparoscopia ha demostrado una sensibilidad cercana al 70 % para lesiones de intestino delgado y una especificidad del 100 % para lesiones colónicas, ambas superiores a las de los estudios ecográficos.(52)

Algunas series clínicas han descrito la utilidad de la laparoscopia en neonatos críticamente enfermos sin neumoperitoneo, evitando la laparotomía en aproximadamente el 40 % de los pacientes y permitiendo resecciones precisas y localizadas ante hallazgos de perforación intestinal sin evidencia radiológica de aire libre. Asimismo, se ha demostrado que puede realizarse incluso en prematuros ≤ 1000 g, sin deterioro ventilatorio significativo.

Entre las ventajas técnicas se incluyen la posibilidad de realizar procedimientos menos invasivos, laparotomías más dirigidas y, sobre todo, evitar retrasos quirúrgicos. No obstante, persisten limitaciones claras, como la sensibilidad reducida cuando no se manipula adecuadamente el intestino delgado, la mala visualización en presencia de distensión y el riesgo inherente a la manipulación en pacientes críticamente enfermos. (52)

1.14. Pronóstico y resultados quirúrgicos en ECN (ECN)

El pronóstico de los pacientes que cursan con ECN quirúrgica depende de múltiples factores, entre ellos la estabilidad preoperatoria, la extensión de la necrosis, el tipo de intervención y las complicaciones posoperatorias.

La mortalidad a 30 días sigue siendo elevada, con cifras entre 20–40 %. Se ha asociado a peor pronóstico la inestabilidad hemodinámica preoperatoria, el soporte vasopresor, la acidosis persistente, la presencia de múltiples perforaciones y el requerimiento de reintervención. La falla multiorgánica previa a la intervención incrementa el riesgo de muerte hasta cuatro veces, lo que hace esencial una intervención oportuna. (3) Algunos modelos pronósticos de mortalidad integran variables como trombocitopenia, hiperlactatemia, necesidad de reintervención, necrosis extensa y portograma aéreo, alcanzando AUC >0,8.

Las complicaciones posoperatorias más frecuentes incluyen la estenosis postenterocolitis (15–30 %), el síndrome de intestino corto, la dependencia prolongada de nutrición parenteral, el riesgo de infección asociada a catéter que esto conlleva y las complicaciones relacionadas con los estomas. (53)

Los neonatos con ECN quirúrgica presentan un riesgo aumentado de lesiones de sustancia blanca, hemorragias intraventriculares grado III–IV y alteraciones del neurodesarrollo. Este riesgo se incrementa en presencia de dependencia ventilatoria mayor a una semana, sepsis prolongada, nutrición parenteral de larga duración y mayor número de procedimientos quirúrgicos.(27)

El inicio temprano de la alimentación enteral, cercano al quinto día posoperatorio, ha demostrado reducir el tiempo de exposición a nutrición parenteral sin aumentar la recurrencia de la enterocolitis. Esto se asocia a ciertos factores pronósticos de tolerancia temprana, como la normalización del débito por sonda nasogástrica, la mejoría clínica, la ausencia de portograma aéreo, un recuento plaquetario >100 000 y un estoma funcional (AUC >0,96). (54)

1.15. Síntesis del marco teórico

La valoración integral del neonato con ECN requiere un modelo de interpretación que reconozca que ningún parámetro aislado es suficiente para anticipar la progresión hacia la perforación intestinal; es esencial un análisis conjunto de la evolución clínica, que adquiere un valor diagnóstico superior cuando se interpreta de forma paralela a los patrones metabólicos y hematológicos, especialmente las tendencias de acidosis, hiponatremia, trombocitopenia y respuesta inflamatoria sistémica. La integración de estos elementos con las imágenes diagnósticas, en particular con la ecografía Doppler, permite identificar signos tempranos de compromiso mural, ascitis compleja o disminución de la perfusión intestinal que no siempre se evidencian en la radiografía convencional. Esta convergencia clínica, bioquímica y ecográfica configura un enfoque multidimensional capaz de anticipar el deterioro antes de la aparición de neumoperitoneo, orienta la indicación quirúrgica con mayor precisión y reduce la dependencia de criterios tardíos o puramente anatómicos para la toma de decisiones.

En este contexto, no esperar a la aparición de neumoperitoneo cuando se trata de un paciente de alto riesgo (neonato con hiponatremia rápida, trombocitopenia marcada, elevación sostenida de PCR y lactato, acidosis persistente, ascitis ecográfica y deterioro hemodinámico progresivo) se convierte en un principio central de la toma de decisiones. La identificación temprana de este perfil de progresión acelerada permite actuar dentro de la ventana en la cual la perfusión intestinal aún es recuperable y la necrosis no es extensa. Así, la cirugía temprana debe priorizarse en los pacientes con “fracaso del manejo médico” claramente documentado en las primeras 24–48 horas, evitando la prolongación innecesaria de la observación que conduce a una mayor extensión de la necrosis y a un peor pronóstico.

La estrategia quirúrgica con mayor respaldo en la evidencia sigue siendo la laparotomía con resección completa del intestino claramente necrótico y confección de un estoma proximal, reservando el drenaje peritoneal aislado para prematuros extremadamente inestables y el abdomen abierto únicamente como medida de rescate en casos de síndrome compartimental. Este enfoque reduce la mortalidad asociada a intervenciones tardías, mejora la preservación de intestino y transforma la cirugía en un acto de reacción estratégica orientado a prevenir una progresión catastrófica.

La heterogeneidad en la presentación clínica de la ECN y la variabilidad en los recursos diagnósticos disponibles entre hospitales explican en parte las diferencias en el manejo y en los desenlaces reportados. Por ello, la estandarización de criterios diagnósticos y terapéuticos constituye un paso esencial para avanzar hacia un abordaje uniforme y reproducible. (46,55). En este sentido, el desarrollo de algoritmos institucionales que integren los modelos clínicos, laboratoriales e imagenológicos con criterios operatorios explícitos permite reducir la variabilidad entre equipos, disminuir la proporción de cirugías tardías y mejorar la supervivencia y la preservación de longitud intestinal en los neonatos con ECN.

2. Metodología

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores predictores clínicos, metabólicos e imagenológicos que se asocian con una mayor probabilidad de perforación intestinal en neonatos con ECN?

2.2. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico, tipo cohorte retrospectiva.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Identificar factores predictores de perforación intestinal en neonatos que cursaron con ECN en la UCI de HOMI en el periodo comprendido entre 2020 y 2025.

2.3.2. Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio.
- Evaluar la proporción de casos con perforación según factores clínicos, paraclínicos e imagenológicos.
- Establecer las variables que implican un riesgo de perforación intestinal en pacientes con ECN.
- Valorar qué variables son potencialmente modificables en la población, buscando evitar la progresión a perforación intestinal o permitir su identificación temprana.

- Caracterizar el tipo de intervención realizada y el tamaño y la localización de la resección intestinal en los casos de perforación.

2.4. Población

Pacientes menores de 60 semanas postconceptuales que presentaron ECN estadio II o III según la clasificación de Bell en HOMI (hospital de referencia y centro de remisión, sin disponibilidad de unidad de ginecoobstetricia), durante el periodo comprendido entre 2020 y 2025.

2.5. Criterios de inclusión y exclusión

2.5.1. Criterios de inclusión

Pacientes menores de 60 semanas postconceptuales con diagnóstico confirmado de ECN, basado en los siguientes criterios:

- Hallazgo de neumatosis intestinal evidenciada por el servicio de radiología o de cirugía pediátrica en radiografía de abdomen o ecografía abdominal.
- Pacientes cuyo inicio de los síntomas haya ocurrido entre 2020 y 2025.
- Pacientes cuyo manejo y ocurrencia de los desenlaces (mejoría o muerte) hayan tenido lugar en la institución.

2.5.2. Criterios de exclusión

- No disponibilidad de historia clínica completa en la institución.

2.6. Selección de la muestra

Considerando que se trata de una condición de baja prevalencia y de un desenlace poco frecuente, se incluirán todos los casos que cumplan los criterios de elegibilidad del estudio en el periodo comprendido entre 2020 y 2025, con el fin de garantizar un número de desenlaces adecuado que permita ajustar el modelo por variables independientes.

2.7. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos

2.7.1. Procedimiento para la recolección de información

Se realizará una revisión de las estadísticas y bases de datos de los servicios de cirugía pediátrica y neonatología entre 2020 y 2025, seleccionando como potencialmente elegibles a todos los pacientes con menos de 60 semanas postconceptuales y diagnóstico de ECN grado II–III según la clasificación de Bell.

Posteriormente, se verificará el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión). Los pacientes que los cumplan serán incluidos en el estudio.

Finalmente, se realizará la revisión de las historias clínicas y la digitación de las variables establecidas, registrándolas en un formulario electrónico en Research Electronic Data Capture (REDCap)®.

Tabla 2- 1: Variables evaluadas

Variable (Nombre de la variable)	Definición de la Variable	Tipo y nivel de medición	Categorización
Sexo	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Cualitativa nominal	<input type="checkbox"/> 1 = Masculino <input type="checkbox"/> 2 = Femenino
Edad al ingreso	Número de días cumplidos desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Número de días cumplidos
Edad gestacional al nacer	Edad en semanas de la gestación al nacer	Cuantitativa continua	Edad gestacional en semanas
Edad postconcepcional	Semanas de gestación al nacer+ días de vida	Cuantitativa continua	Semanas
Peso al diagnóstico	Medida en gramos que hace referencia a la masa corporal del individuo	Cuantitativa continua	Peso en gramos
Peso al nacer	Peso del neonato el día del nacimiento	Cuantitativa continua	Peso en gramos
Comorbilidades	Presencia de enfermedades adicionales en el paciente	Cualitativa nominal	<input type="checkbox"/> 1 = No comorbilidades <input type="checkbox"/> 2 = Comorbilidad cardíaca <input type="checkbox"/> 3 = Comorbilidad renal <input type="checkbox"/> 4 = Comorbilidad respiratoria

			<input type="checkbox"/> 5 = Comorbilidad neurológica <input type="checkbox"/> 6 = Comorbilidad infecciosa
Cardiopatía congénita	Enfermedad del corazón presente desde el nacimiento	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Cardiopatía compleja	Cardiopatía congénita que se asocia a más de un defecto cardíaco.	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Riesgo de sobre circulación pulmonar	Riesgo de que por una cardiopatía el flujo sanguíneo pulmonar sea mayor al sistémico.	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Días de vida en el que inician los síntomas	Número de días desde el nacimiento hasta la aparición de los síntomas de ECN	Cuantitativa continua	Número de días
Uso previo de antibiótico	Uso de antibióticos antes de la aparición de ECN	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Soporte vasopresor previo al inicio de la enfermedad	Uso de medicamentos para el soporte de la presión sanguínea previo al inicio de los síntomas	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Soporte vasopresor durante la enfermedad	Uso de medicamentos para el soporte de la presión sanguínea durante la enfermedad	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Ventilación mecánica invasiva previa	Uso de ventilación mecánica invasiva previo al inicio de los síntomas	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Ventilación mecánica invasiva durante los síntomas	Uso de ventilación mecánica durante los síntomas	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Requerimiento de transfusión desde el nacimiento	Necesidad de transfusión de sangre desde el nacimiento	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Inicio de alimentación	Día de inicio de la alimentación desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Número de días de nacido al iniciar nutrición
Tipo de alimentación	Tipo de alimentación que recibe el neonato	Cualitativa nominal	<input type="checkbox"/> 1 = Leche materna <input type="checkbox"/> 2 = Formula 3 = Mixta
Uso de glucocorticoides previo	Uso de glucocorticoides previos al diagnóstico de ECN	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Uso de AINES	Uso de antiinflamatorios no esteroides antes de la ECN	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Convulsiones	Presencia de más de una convulsión desde el nacimiento	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No

Prolongación Perfusión distal	Prolongación en la perfusión distal al inicio de los síntomas (>2seg)	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Dolor abdominal	Dolor abdominal descrito en el examen físico del paciente desde el inicio de los síntomas	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Sangrado digestivo	Presencia de hematemesis, melenas o rectorragia desde inicio de los síntomas	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Masa abdominal palpable	Presencia de masa palpable descrita en el examen físico.	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Eritema abdominal	Evidencia en el examen físico de cambios de coloración en la pared abdominal.	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Portograma aéreo	Visualización radiológica de gas en sistema portal en radiografía o ecografía de abdomen desde el inicio de los síntomas desde inicio del cuadro	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Neumatosis extensa	Evidencia de aire en la pared intestinal en cuatro cuadrantes del abdomen o en todo el colon desde inicio del cuadro	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Engrosamiento de asas intestinales	Evidencia en ecografía de un asa intestinal que mide más de 3mm desde inicio del cuadro	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Ausencia de Peristalsis en asas	Ausencia de movimiento de asas como hallazgo ecográfico desde inicio del cuadro	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Líquido libre particulado	Presencia de líquido libre como hallazgo ecográfico desde inicio del cuadro	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Leucocitos al ingreso	Número de leucocitos el día del diagnóstico	Cuantitativa continua – leucopenia si- no leucocitosis si-no	Número de leucocitos
Tendencia leucocitos	Evolución en el tiempo del conteo de leucocitos, Número de leucocitos el día del diagnóstico comparado con el día del diagnóstico siguiente.	Cuantitativa continua, Cualitativa nominal	Número de leucocitos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Neutrófilos	Número de neutrófilos el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de neutrófilos
Tendencia neutrófilos	Evolución en el tiempo del conteo de neutrófilos, Número de neutrófilos el día del diagnóstico comparado con el día del diagnóstico justo con el siguiente.	Cuantitativa continua, Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso

Hemoglobina	Hemoglobina (g/dl) el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Valor de la hemoglobina g/dl
Tendencia hemoglobina	Evolución en el tiempo del conteo de neutrófilos, comparando el día del diagnóstico justo con el siguiente.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Plaquetas	Conteo plaquetario el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Número de plaquetas
Tendencia plaquetas	Evolución en el tiempo del conteo de neutrófilos, comparando el día del diagnóstico justo con el siguiente.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
pH	pH tomado en gases venosos el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Valor de pH
Tendencia pH	Evolución en el tiempo del conteo de pH, comparando los gases venosos del diagnóstico justo con los siguiente.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Bicarbonato	Valor HCO ₃ en gases venosos el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Valor bicarbonato.
Tendencia bicarbonato	Evolución en el tiempo del valor total de bicarbonato en gases venosos del diagnóstico justo con los siguiente.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Proteína C reactiva	Valor de PCR el día del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Valor PCR
Tendencia PCR	Evolución en el tiempo del valor de la PCR, comparando diagnósticos simultáneos.	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Hemocultivo positivo	Presencia de un hemocultivo positivo más cercano al diagnóstico	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Sodio	Valor de Sodio tomado el día del diagnóstico	Cuantitativa continua	Valor sodio mg/dl
Tendencia sodio	Evolución en el tiempo del sodio en los diagnósticos simultáneos	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	Número de neutrófilos Ascenso 2: Estable 3: Descenso
Albumina	Valor de la albúmina sérica (g/dL) el día del inicio de los síntomas o más cercano a este	Cuantitativa continua	Albúmina sérica en gr/dL
INR	Valor INR más cercano al diagnóstico	Cuantitativa continua	Valor INR
Índice PCR/Albumina	PCR al diagnóstico/ Albumina	Cuantitativa continua	Número.
Índice Lactato/Albumina	Lactato al diagnóstico/ Albumina	Cuantitativa continua	Número.

Perforación intestinal (variable desenlace)	Presencia de una perforación en víscera hueca encontrada en un procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Procedimiento realizado	Descripción de la técnica utilizada en los pacientes llevados a cirugía por perforación intestinal	Cualitativa	Procedimiento realizado
Características de la necrosis	Extensión de la necrosis intestinal según cada caso	Cualitativa nominal	1. Masiva 2. Segmentaria 3. Focal
Número de tiempos quirúrgicos requeridos	Número de veces que debió cada paciente ser llevado a cirugía.	Cuantitativa continua	Número
Fallecimiento	Fallecimiento durante el curso de la patología.	Cualitativa nominal	1 = Sí, 0 = No
Días de hospitalización	Número de días desde el ingreso hasta el egreso.	Cuantitativa continua	Número

2.7.2. Instrumentos de recolección de información

- Búsqueda manual en estadísticas y listas diarias del servicio de cirugía pediátrica entre 2020 y 2025.
- Búsqueda y recolección de historias clínicas, con apoyo en la consecución de historias faltantes.
- Revisión retrospectiva y extracción de datos realizada por un mismo investigador.
- Registro de las variables en una base de datos única.

2.7.3. Métodos para el control de calidad de los datos

- Todas las atenciones potencialmente elegibles dentro de la ventana de medición serán evaluadas por dos investigadores para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, con el fin de garantizar que la unidad de análisis sea el paciente.
- La extracción de los datos será realizada por un investigador y el registro se llevará a cabo en REDCap®. La calidad de la información será verificada por un segundo investigador; las discrepancias se resolverán mediante revisión conjunta y se evaluarán posibles inconsistencias con el apoyo del asesor metodológico.

2.8. Desenlaces

El desenlace principal de este estudio es la perforación intestinal en los pacientes con ECN, definida como la perforación de una víscera hueca que condiciona salida de contenido intestinal y que se identifica durante el procedimiento quirúrgico.

Los desenlaces secundarios a evaluar son la mortalidad y el tiempo de hospitalización.

2.9. Procesamiento y análisis de datos

Se realizará un análisis descriptivo según la naturaleza de cada variable, con el objetivo de describir y caracterizar la población en estudio. Las variables cualitativas se resumirán mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con su distribución.

La construcción del modelo predictivo se realizará mediante regresión logística. La identificación de variables candidatas se hará mediante análisis univariado; se considerarán elegibles aquellas variables que en el modelo univariado presenten un valor de p menor o igual a 0,05. Se llevará a cabo un análisis multivariado, definiendo a priori el número de variables a incluir en el modelo según la ocurrencia de casos con perforación y utilizando una aproximación *stepwise*.

Para seleccionar el mejor modelo se tendrán en cuenta, como criterios: a) la bondad de ajuste medida con el Criterio de Información de Akaike (AIC) y b) la parsimonia del modelo. Se establecerá 0,05 como nivel de significancia estadística y los análisis se realizarán con el programa Stata®.

2.10. Consideraciones éticas

Esta investigación constituye un estudio sin riesgo, dado que no involucra intervenciones experimentales y se limita a identificar factores predictores de un desenlace establecido a partir de la revisión retrospectiva de registros clínicos.

Se garantizará el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la retroalimentación de los avances del estudio al comité de ética hasta su publicación. Toda la información extraída será de uso confidencial según los lineamientos institucionales y no se incluirán datos que permitan la identificación de ninguno de los pacientes. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y el uso de información anonimizada, no se requiere la consecución de consentimientos informados.

3. Resultados

Se realizó la búsqueda de historias elegibles en las listas diarias de seguimiento a pacientes de cirugía pediátrica y las listas de neonatología entre el año 2020 y 2025, filtrando por edad, con los términos “ECN”, “ENC”, “ECN”, “Enterocolitis necrotizante”. Se identificaron 193 casos potencialmente elegibles para la revisión de historias clínicas.

Posterior a la revisión fueron elegibles 163 pacientes, 30 casos fueron excluidos, el algoritmo de selección se encuentra en la **Figura 1**.

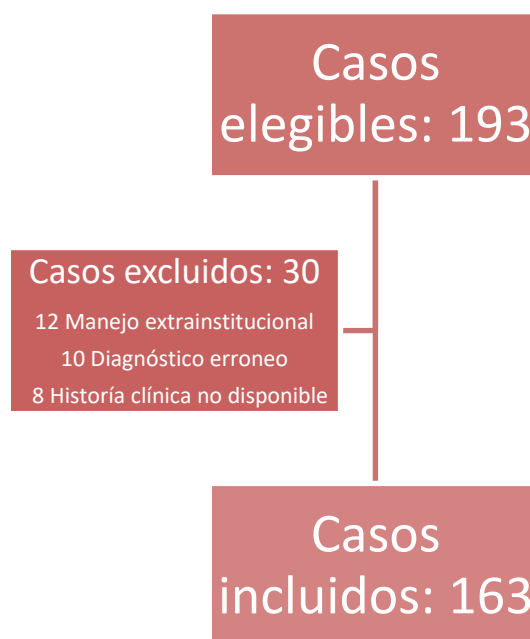


Figura 1: Algoritmo de selección.

3.1 Análisis descriptivo

Se incluyeron 163 recién nacidos con diagnóstico de ECN necrosante, de los cuales 46 (28,2%) presentaron perforación intestinal.

3.1.1 Características perinatales y basales

En la cohorte global, el 49,7 % de los recién nacidos correspondió al sexo femenino y el 61,4 % nació por cesárea. La edad al ingreso presentó una mediana de 13 días de vida, mientras que la edad gestacional al nacimiento tuvo una mediana de 36 semanas, lo que refleja el predominio de neonatos de pretérmino tardío y a término. El peso al nacer mostró una mediana de 2.250 g y el peso al diagnóstico de ECN fue de 2.490 g, con una mediana de 17 días de nacido al inicio de los síntomas, lo que indica que, en la mayoría de los casos, la enfermedad se manifestó tras haber iniciado y avanzado la alimentación enteral.

En cuanto a las comorbilidades maternas, el 57,7 % de las madres no presentaba comorbilidades documentadas. Desde el punto de vista neonatal, solo el 12,9 % de los pacientes no tenía comorbilidades asociadas; la comorbilidad más frecuente fue la cardíaca, presente en cerca de la mitad de la cohorte, seguida de otras condiciones respiratorias, renales, neurológicas, infecciosas y hematológicas.

En cuanto a la alimentación enteral, su inicio se dio de forma precoz, con una mediana de 1 día (RIC 1–3), más del 50% recibía una alimentación mixta, recibiendo el 23.3% lactancia materna exclusiva.

Tabla 3- 1: Características demográficas continuas de la población.

Variable	Media (DE)	Mediana (p25–p75)	Mín.	Máx.
Edad al ingreso (días)	20.5 (23)	13 (5–27)	1	128
Edad gestacional al nacer (semanas)	34.7 (4)	36 (32–38)	25	40
Peso al nacer (g)	2212 (810)	2250 (1660–2870)	650	4003
Peso al diagnóstico (g)	2565.5 (968)	2490 (1930–3215)	795	4100
Días de vida al inicio de los síntomas	27.2 (25.9)	17 (9–36)	1	144
Día de inicio de alimentación enteral (días)	3.9(7)	1 (1–3)	0	47

Tabla 3- 2: Características demográficas nominales de la población.

Variable	n	%
Sexo		
Femenino	81	49.69
Masculino.	82	50.31
Vía de nacimiento		
Vaginal	63	38.65
Cesárea	100	61.35
Comorbilidad materna		
Sí	69	42.33
Sin comorbilidades		
Sí	21	12.88
Comorbilidad renal		
Sí	21	12.88
Comorbilidad respiratoria		
Sí	60	36.81
Comorbilidad neurológica		
Sí	32	19.63
Comorbilidad infecciosa		
Sí	65	39.88
Comorbilidad hematológica		
Sí	36	22.09
Cardiopatía congénita		
Sí	77	47.24%
Riesgo de sobre circulación pulmonar	51	66.2%
Tipo de alimentación		
Leche materna	39	23.93
Formula	27	16.56
Mixta	90	55.21

3.1.2 Tratamientos previos y soporte vital

Aproximadamente dos tercios de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo al episodio de ECN. Cerca de una quinta parte requirió soporte vasopresor antes del diagnóstico y algo más de un tercio precisó vasopresores durante la evolución de la enfermedad. La ventilación mecánica invasiva se utilizó en alrededor de la mitad de los pacientes, tanto antes del inicio de los síntomas como durante el curso de la ECN, lo que refleja la complejidad clínica y la frecuente asociación con compromiso respiratorio y hemodinámico.

El 56 % de la cohorte recibió al menos una transfusión de hemoderivados desde el nacimiento. El uso previo de glucocorticoides sistémicos y de antiinflamatorios no esteroideos fue poco frecuente. Las convulsiones se registraron en aproximadamente el 11 % de los recién nacidos.

Tabla 3- 3: Tratamientos previos y soporte vital

Variable	n	%
Uso previo de antibiótico		
Sí	108	66.26
Soporte vasopresor previo		
Sí	36	22.09
Soporte vasopresor durante la enfermedad		
Sí	56	34.36
VMI previa al inicio de síntomas		
Sí	80	49.08
VMI durante los síntomas		
Sí	79	48.47
Transfusión desde el nacimiento		
Sí	92	56.44
Uso de glucocorticoides previo		
Sí	24	14.72
Uso de AINES		
Sí	16	9.82
Convulsiones		
Sí	18	11.04

3.1.3 Manifestaciones clínicas al diagnóstico

En la evaluación clínica al momento del diagnóstico, el sangrado digestivo estuvo presente en cerca de la mitad de los pacientes, mientras que el dolor abdominal se documentó en algo más de un tercio. La distensión abdominal progresiva se observó en aproximadamente un 30 % de los casos y la perfusión distal prolongada en alrededor del 28 %. La letargia se registró en cerca del 11 % de la cohorte. La masa abdominal palpable y el eritema de la pared abdominal fueron menos frecuentes, pero su presencia se asoció a cuadros de mayor gravedad.

Tabla 3- 4: Manifestaciones clínicas

Variable / categoría	n	%
Perfusión distal prolongada		
Sí	45	27.61
Letargia		
Sí	18	11.04
Dolor abdominal		
Sí	58	35.58
Sangrado digestivo		
Sí	90	55.21
Distensión abdominal progresiva		
Sí	49	30.06
Masa abdominal palpable		
Sí	7	4.29
Eritema de la pared abdominal		
Sí	27	16.56

3.1.4 Estudios de imagen

En la radiografía de abdomen, la neumatosis intestinal fue un criterio diagnóstico de ECN y, por tanto, un hallazgo presente en todos los pacientes. El portograma aéreo y la neumatosis extensa se observaron en una minoría de la cohorte. El neumoperitoneo se documentó en el 11 % de los casos, lo que correspondió únicamente al 39 % de los neonatos con perforación intestinal.

En cuanto a la ecografía abdominal, fue realizada en solo un tercio de los pacientes que presentaron ECN (36%), siendo por esto difícil calcular la frecuencia global de los hallazgos descritos en ella.

Tabla 3- 5: Hallazgos imagenológicos

Variable / categoría	n	%
Portograma aéreo		
Sí	21	12.9
Neumatosis extensa		
Sí	13	7.9
Neumoperitoneo		
Sí	18	11.04
Ecografía abdominal desde el inicio		
Sí	59	36.20

3.1.5 Desenlaces

En la cohorte evaluada, el 34,9 % de los pacientes requirió al menos un procedimiento quirúrgico; de estos, el 80,7 % presentaba perforación intestinal. La mortalidad global fue del 20,86 %. La estancia hospitalaria fue prolongada en ambos grupos, con una media superior al mes de hospitalización.

Tabla 3- 6: Desenlaces clínicos

Desenlaces	n	%
Perforación intestinal		
Si	46	28.22
Requerimiento de cirugía		
Si	57	34.97
Mortalidad		
Si	34	20.86

3.2 Caracterización de neonatos que requirieron intervenciones quirúrgicas.

3.2.1. Características generales

En total, 57 neonatos requirieron procedimientos quirúrgicos, de ellos 47 presentaban necrosis intestinal y 46 perforación intestinal. El abordaje predominante fue la laparotomía, utilizada en la gran mayoría de los casos, mientras que la laparoscopia como abordaje inicial se utilizó de forma muy limitada. En el subgrupo perforado, la laparoscopia se empleó fundamentalmente como una herramienta diagnóstica y de confirmación de hallazgos, con conversión a laparotomía posterior.

Entre los recién nacidos sometidos a procedimientos quirúrgicos, el 12,2 % requirió una laparotomía descompresiva por hipertensión abdominal como intervención inicial. En estos casos, la indicación quirúrgica estuvo dada por el deterioro clínico y la distensión abdominal severa, más que por la confirmación radiológica de perforación.

Tabla 3- 7: Caracterización de intervenciones quirúrgicas.

Variable / categoría	n	%
Intervención quirúrgica		
Sí	57	34.9
Hipertensión abdominal		
Si	7	15.2
Vía de abordaje inicial		
Laparoscopia	9	16.07
Laparotomía	47	83.93
Perforación intestinal		
Sí	46	28.22
Necrosis intestinal		
Sí	47	85.45
Número de tiempos quirúrgicos		
1	15	26.79 **
2-3	17	30.36
>3	24	42.86
Mortalidad en pacientes perforados		
Sí	23/46	50%

3.2.2. Características de la perforación y la necrosis

El 78% de los pacientes presentaron perforaciones segmentarias, predominando el compromiso a nivel únicamente del intestino delgado (45.7%), seguido del compromiso únicamente colónico (28.3%), siendo mixto el compromiso en el restante de los casos.

Tabla 3- 8: Extensión de la necrosis.

Extensión de la necrosis	n (perforados)	Fallecidos n	Mortalidad %
Segmentaria	36	14	38,9 %
Focal	6	4	66,7 %
Masiva	3	3	100 %
Dren peritoneal	1	1	100 %

Tabla 3- 9: Segmento anatómico comprometido

Lugar de compromiso anatómico	n (perforados)	% del total de perforados
Solo intestino delgado	21	45,7 %
Solo colon/ciego/apéndice	13	28,3 %
Intestino delgado + colon/ciego	11	23,9 %
No especificado	1	2,2 %

3.2.3. Características de los procedimientos quirúrgicos.

Casi la totalidad de los pacientes fueron manejados inicialmente con abdomen abierto, y aproximadamente el 73 % requirió dos o más intervenciones quirúrgicas. En muchos de los pacientes que solo registraron una intervención, esta correspondió a un procedimiento de control de daños en un contexto de inestabilidad hemodinámica grave, con imposibilidad de completar un plan quirúrgico secuencial.

En el 43% de los casos el manejo primario de elección fue la realización de un estoma, seguido de la realización de una o más anastomosis en el 21.7% de los casos, presentando una fuga anastomótica en el 40% de estos pacientes (4/10) y requerimiento posterior un estoma. El 21.6% de los pacientes falleció posterior al primer procedimiento de control de daños donde se realizó un cierre temporal de cabos. La enfermedad se logró controlar en el 10% de los casos con enterorragias ante compromiso únicamente focal y únicamente 1 paciente fue llevado a posicionamiento de dren peritoneal.

En cuanto a mortalidad, el grupo que se asoció a una menor mortalidad relativa fue aquel llevado a realización de un estoma (25%), con una mortalidad del 50% en los pacientes llevados a anastomosis intestinal.

Se realizaron 9 procedimientos quirúrgicos en pacientes sin evidencia de perforación intestinal, llevados a intervención con la sospecha de perforación o por hipertensión abdominal; todos pacientes con alta sospecha clínica y/o imagenológica de perforación intestinal. En este subgrupo, la mortalidad fue de 4/9 (44,4 %), similar en magnitud a la observada en los pacientes perforados. La mortalidad en el grupo perforado fue del 50 % (23/46), cerca del doble de la mortalidad global.

Tabla 3- 10: Manejo quirúrgico realizado

Manejo realizado	n (perforados)	% del total de perforados	Mortalidad n (%)
Estoma	20	43.5%	5 (25.0)
Anastomosis fallida con posterior estoma	4	8.7%	1 (25.0)
No resección / cabos	10	21.7%	10 (100.0)
Anastomosis	6	13.0%	3 (50.0)
Enterorrafía/ apendicectomía	5	10.9%	2 (40.0)
Dren peritoneal	1	2.2%	1 (100.0)

3.3 Caracterización pacientes con cardiopatía congénita

En la cohorte global se identificó un subgrupo importante, 77 de los pacientes presentaban una cardiopatía congénita (47.2%). La distribución de las cardiopatías permitió agruparlas en ocho categorías fisiopatológicamente coherentes, descritas en la **Tabla 3-10**.

El grupo más frecuente fue el de ductus arterioso persistente aislado (26%) y el grupo de CIA/CIV simple (18.2%), seguido de las cardiopatías obstructivas izquierda/arco (16,9 %), el conjunto de cardiopatías cianógenas complejas (15,6%). En menor proporción se registraron casos de tetralogía de Fallot y variantes, canal AV completo, obstructivas del tracto de salida derecho y otras cardiopatías complejas (incluyendo dobles tractos de entrada o salida ventricular y anomalía de Ebstein).

La mayoría de los episodios de ECN en pacientes con cardiopatía ocurrió en el período preoperatorio o en el contexto de cirugías paliativas. En el ductus arterioso persistente aislado, la distribución fue más homogénea, con aproximadamente un 60 % de episodios en el preoperatorio y un 40 % en el posoperatorio.

La proporción global de perforación intestinal en los pacientes con cardiopatías fue del 33.8%, siendo la mortalidad global del 27.3%. Sin embargo, estos desenlaces no fueron

homogéneos entre los distintos tipos de cardiopatía. La mortalidad fue del 100% en los dos episodios de ECN en pacientes con canal AV completo; en contraste con las cardiopatías obstructivas izquierdas que mostraron una frecuencia baja de perforación (7%) pero manteniendo una mortalidad elevada ante el episodio de ECN (38.5%). En el DAP aislado, la perforación fue relativamente frecuente (40%), pero con una mortalidad menor en términos relativos (15%).

El riesgo de sobrecirculación pulmonar, definido a partir de la fisiología de cada cardiopatía, se encontró presente en 51 de los 77 pacientes (66,2 %). Al comparar los episodios con y sin riesgo de sobrecirculación la proporción de perforación intestinal fue similar: 34,6 % en los casos sin (9/26) frente a 33,3% en aquellos con (17/51).

Tabla 3- 11: Características de los pacientes con cardiopatías complejas

Grupo de cardiopatía	n	PRE n (%)	POP n (%)	POP-PAL n (%)	Riesgo de SC n (%)	Perf n (%)	Mort n (%)
Shunt izquierda-derecha simple (CIA/CIV)	14	12 (85,7)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (50,0)	4 (28,6)	3 (21,4)
Ductus arterioso persistente aislado	20	12 (60,0)	8 (40,0)	0 (0,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	3 (15,0)
Canal auriculoventricular completo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Tetralogía de Fallot y variantes	4	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Cardiopatías cianógenas complejas	12	8 (66,7)	1 (8,3)	3 (25,0)	10 (83,3)	4 (33,3)	3 (25,0)
Cardiopatías obstructivas izquierdas / arco aórtico	13	10 (76,9)	3 (23,1)	0 (0,0)	10 (76,9)	1 (7,7)	5 (38,5)
Cardiopatías obstructivas del tracto de salida derecho	2	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otras cardiopatías complejas*	10	7 (70,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	9 (90,0)	5 (50,0)	4 (40,0)

PRE: ECN preoperatoria. POP: ECN postoperatoria. POP-PAL: ECN luego de un postoperatorio paliativo. SC: sobrecirculación pulmonar. Perf: Perforación intestinal. Mort: Mortalidad. CIA: comunicación interauricular. CIV: comunicación interventricular. *Incluye anomalía de Ebstein, doble tracto de entrada ventricular y doble tracto de salida ventricular.

3.4 Análisis Univariado.

De los 163 recién nacidos incluidos con diagnóstico de ECN, 46 (28,2 %) presentaron perforación intestinal. A partir de este punto, los análisis univariados se centraron en comparar las características de los pacientes con ECN perforada frente a aquellos con ECN sin perforación, con el fin de identificar potenciales factores predictores de perforación intestinal.

3.4.1 Características poblacionales.

La edad al ingreso y la edad gestacional al nacimiento fueron similares entre los pacientes con y sin perforación. En cambio, el peso al diagnóstico de ECN fue significativamente menor en los recién nacidos con perforación ($p = 0,039$). No se observaron diferencias relevantes en el sexo, la vía de nacimiento ni en la presencia de comorbilidades maternas o neonatales (cardiopatía congénita, comorbilidad renal, respiratoria, neurológica, infecciosa u hematológica). La presencia de cardiopatía congénita y de riesgo de sobrecirculación pulmonar fue similar en ambos grupos.

La transfusión de hemoderivados desde el nacimiento fue más frecuente en el grupo con perforación, mientras que el uso previo de glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos o la presencia de convulsiones no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 3- 12:Resultados análisis univariado, variables demográficas continuas.

Variable	Sin perforación (media \pm DE)	Con perforación (media \pm DE)	p
Edad gestacional al nacer (semanas)	35.0 \pm 4.0	34.1 \pm 4.0	0.2160
Peso al diagnóstico (g)	2663.8 \pm 968.1	2315.8 \pm 968.1	0.0390**
Peso al nacer (g)	2288.5 \pm 810.2	2017.4 \pm 810.2	0.0550
Días de vida al inicio de los síntomas	28.2 \pm 25.9	24.8 \pm 25.9	0.4510
Día de inicio de alimentación enteral	4.2 \pm 7.0	3.3 \pm 7.0	0.5000

Tabla 3- 13: Resultados análisis univariado, variables demográficas nominales

Variable	Categoría	Sin perforación n (%)	Con perforación n (%)	p
Sexo	Femenino	57 (70.4%)	24 (29.6%)	0.6912
Vía de nacimiento	Vaginal	41 (65.1%)	22 (34.9%)	0.1314
Comorbilidad materna	Sí	51 (73.9%)	18 (26.1%)	0.6040
Cardiopatía congénita	Sí	51 (66.2%)	26 (33.8%)	0.1366
Riesgo de sobre circulación pulmonar	Sí	34 (66.7%)	17 (33.3%)	1.0000
Uso previo de antibiótico	Sí	72 (66.7%)	36 (33.3%)	0.0421**
Soporte vasopresor previo	Sí	20 (55.6%)	16 (44.4%)	0.0143**
Soporte vasopresor durante	Sí	21 (37.5%)	35 (62.5%)	0.0001**
Ventilación mecánica invasiva previa	Sí	52 (65.0%)	28 (35.0%)	0.0590
Ventilación mecánica invasiva durante	Sí	38 (48.1%)	41 (51.9%)	0.0001**
Transfusión desde el nacimiento	Sí	55 (59.8%)	37 (40.2%)	0.0001**
Uso de glucocorticoides previo	Sí	14 (58.3%)	10 (41.7%)	0.1130
Uso de AINES	Sí	10 (62.5%)	6 (37.5%)	0.3852
Convulsiones	Sí	12 (66.7%)	6 (33.3%)	0.6094
Hemocultivo positivo cerca al diagnóstico	Sí	20 (55.6%)	16 (44.4%)	0.0143**

3.4.2 Manifestaciones clínicas.

En la evaluación clínica, varios signos de compromiso abdominal y sistémico se asociaron con la presencia de perforación.

El hallazgo clínico más frecuente fue la presencia de sangrado digestivo, sin este mostrar diferencias significativas entre los pacientes perforados y no perforados. La distensión abdominal progresiva, el eritema en la pared abdominal, el hallazgo al examen físico de dolor o masa abdominal fueron significativos estadísticamente ($p < 0.05$). La evidencia de prolongación de la perfusión distal o letargia también se vio asociado a perforación intestinal.

En cuanto al soporte hemodinámico y ventilatorio, el uso de vasopresores tanto previo como al inicio de la enfermedad fue significativamente más frecuente en el grupo de perforación. La ventilación mecánica invasiva durante el cuadro también se encontró de forma más frecuente.

Tabla 3- 14: Resultados análisis univariado, variables clínicas

Variable	Categoría	Sin perforación n (%)	Con perforación n (%)	p
Perfusión distal prolongada	Sí	15 (33.3%)	30 (66.7%)	0.0001**
Letargia	Sí	7 (38.9%)	11 (61.1%)	0.0010**
Dolor abdominal	Sí	25 (43.1%)	33 (56.9%)	0.0001**
Sangrado digestivo	Sí	68 (75.6%)	22 (24.4%)	0.2343
Distensión abdominal progresiva	Sí	13 (26.5%)	36 (73.5%)	0.0001**
Masa abdominal palpable	Sí	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0.0094**
Eritema de la pared abdominal	Sí	4 (14.8%)	23 (85.2%)	0.0001**

3.4.3 Hallazgos de laboratorio al diagnóstico

Al momento del diagnóstico, los pacientes con perforación presentaron un perfil bioquímico compatible con enfermedad más grave.

Los recuentos plaquetarios fueron menores en el grupo con perforación (190.106,5 vs. 363.607,7 células/mm³; p=0,0001), mientras que los niveles de leucocitos y neutrófilos no mostraron diferencias significativas. La hemoglobina fue similar entre grupos.

En los gases y parámetros metabólicos, los pacientes con perforación presentaron un pH más bajo (7,24 vs. 7,36; p=0,0001), bicarbonato más bajo (20,7 vs. 23,7 mmol/L; p=0,003) y lactato más elevado (3,75 vs. 2,30 mmol/L; p=0,001).

La proteína C reactiva fue considerablemente más alta en el grupo con perforación, mientras que la albúmina fue más baja y el INR más elevado, indicando mayor compromiso inflamatorio y de la coagulación en estos pacientes (p≤0,0001). Las cifras de sodio fueron discretamente menores en el grupo con perforación, sin alcanzar significancia estadística.

Además de los valores absolutos, se analizaron las tendencias de los parámetros de laboratorio. En los pacientes con perforación se observó con mayor frecuencia un descenso de leucocitos y neutrófilos, así como un descenso de la hemoglobina y de las plaquetas, en comparación con los pacientes sin perforación, en quienes predominó la tendencia estable.

En los parámetros ácido-base y metabólicos, los pacientes con perforación mostraron con mayor frecuencia descenso del pH y del bicarbonato y ascenso del lactato, mientras que en el grupo sin perforación predominó la estabilidad o el retorno hacia valores normales.

De forma similar, la tendencia de la proteína C reactiva fue predominantemente de ascenso en el grupo con perforación, mientras que en los no perforados fue más frecuente observar PCR estable o en descenso. La tendencia del sodio no mostró un patrón marcado.

Tabla 3- 15: Resultados análisis univariado, laboratorios

Variable	Sin perforación (media ± DE)	Con perforación (media ± DE)	p
Leucocitos al diagnóstico (cél/mm ³)	12278.5 ± 5886.5	10372.4 ± 5886.5	0.0630
Neutrófilos al diagnóstico (cél/mm ³)	5914.1 ± 4580.1	6806.8 ± 4580.1	0.2640
Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	13.0 ± 3.1	13.0 ± 3.1	0.9170
Plaquetas al diagnóstico (cél/mm ³)	363607.7 ± 210593.6	190106.5 ± 210593.6	0.0001**
pH al diagnóstico	7.4 ± 0.1	7.2 ± 0.1	0.0001**
Bicarbonato al diagnóstico (mmol/L)	23.7 ± 5.7	20.7 ± 5.7	0.0030**
Lactato al diagnóstico (mmol/L)	2.3 ± 2.4	3.8 ± 2.4	0.0010**
Proteína C reactiva al diagnóstico (mg/L)	36.5 ± 78.2	87.7 ± 78.2	0.0001**
Sodio al diagnóstico (mEq/L)	137.2 ± 4.6	135.7 ± 4.6	0.0680
Albúmina (g/dL)	3.0 ± 0.6	2.5 ± 0.6	0.0001**
INR	1.1 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.0001**

Tabla 3- 16: Resultados análisis univariado, tendencias de laboratorios

Variable	Categoría	Sin perforación n (%)	Con perforación n (%)	p
Tendencia leucocitos	Descenso	23 (57.5%)	17 (42.5%)	0.0356**
Tendencia neutrófilos	Descenso	22 (53.7%)	19 (46.3%)	0.0015**

Tendencia hemoglobina	Descenso	27 (50.0%)	27 (50.0%)	0.0001**
Tendencia plaquetas	Descenso	23 (43.4%)	30 (56.6%)	0.0001**
Tendencia pH	Descenso	20 (48.8%)	21 (51.2%)	0.0005**
Tendencia bicarbonato	Descenso	9 (52.9%)	8 (47.1%)	0.0471**
Tendencia lactato	Ascenso	10 (43.5%)	13 (56.5%)	0.0043**
Tendencia proteína C reactiva	Ascenso	12 (38.7%)	19 (61.3%)	0.0001**
Tendencia sodio	Descenso	8 (53.3%)	7 (46.7%)	0.1317

3.4.4 Estudios de imagen

El portograma aéreo y la neumatosis extensa se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con perforación intestinal ($p < 0,002$ y $p < 0,005$, respectivamente). La presencia de neumoperitoneo se documentó exclusivamente en pacientes con perforación intestinal, en 18 de los 46 casos (39 %). Esto implica que el 61 % de los pacientes perforados fue llevado a intervención quirúrgica sin contar con un criterio radiológico absoluto de perforación, aunque sí con hallazgos de necrosis y perforación intestinal durante la cirugía.

En los pacientes evaluados mediante ecografía abdominal, los hallazgos de engrosamiento de asas y líquido libre particulado fueron más frecuentes en el grupo con perforación. Sin embargo, la baja proporción de pacientes con ecografía limita la interpretación de estos hallazgos como predictores independientes de perforación.

Tabla 3- 17: Resultados análisis univariado, hallazgos radiológicos.

Variable	Categoría	Sin perforación n (%)	Con perforación n (%)	P
Radiografía abdominal.				
Portograma aéreo	Sí	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.0002**
Neumatosis extensa	Sí	5 (38.5%)	8 (61.5%)	0.0054**
Neumoperitoneo	Sí	0 (0.0%)	18 (100.0%)	0.0001**
Ecografía abdominal (59 pacientes)				
Engrosamiento de asas (ecografía)	Sí	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0.0007**
Líquido libre particulado (ecografía)	Sí	4 (40.0%)	6 (60.0%)	0.0031**

3.4.5 Desenlaces

En cuanto a la mortalidad, fue marcadamente mayor en los pacientes con Perforación, duplicando a aquellos que no presentaron una Perforación intestinal. La estancia hospitalaria fue significativamente mayor con una media de 37.7 vs 56.5.

Tabla 3- 18: Resultados análisis univariado, desenlaces.

Variable	Categoría	Sin perforación	Con perforación
Mortalidad	Sí	11 (32.4%)	23 (67.6%)
Días de hospitalización	Días	37.7 ± 44.7	56.5 ± 44.7

3.5 Análisis multivariado

Posterior a tener el resultado del análisis univariado y teniendo en cuenta el tamaño de la muestra, se eligieron las variables clínica y estadísticamente significativas para incluir en un modelo con 7 variables. El modelo de regresión logística que tuvo una mejor bondad de ajuste incluyó 158 pacientes con las siguientes variables: Uso previo de antibiótico, soporte vasopresor previo, hemocultivo positivo cercano al diagnóstico, antecedente de transfusión de glóbulos rojos, prolongación en la perfusión distal, eritema en la pared abdominal e INR >1.5. El consolidado de resultados de las variables se encuentra en la tabla 3-19.

Otros modelos que incluían otras variables como PCR, Albumina, Índice Lactato/Albumina y PCR/Albumina no fueron evaluados dado la pérdida importante de pacientes que disminuía la muestra.

En los modelos explorados las variables que se asociaron a perforación intestinal fueron: El eritema en la pared abdominal (OR:18,91- IC: 4,65–76,94), la prolongación en la perfusión distal (OR:9,02 – IC:3,01-27,03) y un INR >1.5 (17,21 – IC 3,45–85,87). El antecedente de transfusión de glóbulos rojos tuvo una p cercana al rango significativamente estadístico sin alcanzar este.

Tabla 3- 19: Resultados análisis multivariado.

Variable	OR ajustado	IC 95 %	p
----------	-------------	---------	---

Uso previo de antibiótico	0,48	0,11–2,06	0,325
Soporte vasopresor previo	0,93	0,27–3,20	0,903
Hemocultivo positivo cercano al diagnóstico	1,40	0,39–4,98	0,602
Transfusión de glóbulos rojos previa	4,33	0,99–18,88	0,051
Perfusión distal alterada	9,02	3,01–27,03	< 0,001
Eritema de la pared abdominal	18,91	4,65–76,94	< 0,001
INR elevado (INR)	17,21	3,45–85,87	0,001

4. Análisis

La cohorte fue evaluada en HOMI, un centro de remisión de alta complejidad exclusivamente pediátrico sin contar con servicio de Ginecoobstetricia. La media de edad de ingreso fue de 20 días y una edad gestacional al nacer de 34,7 semanas. Este perfil se aleja de las series clásicas de ECN, en las que predominan recién nacidos de muy bajo peso, menores de 32 semanas y con pesos al nacer inferiores a 1.500 g. (4,9,13) En este estudio, la mayoría de pacientes correspondió a pretérminos tardíos y neonatos a término, lo cual contrasta con dichos reportes, pero es coherente con la elevada proporción de cardiopatías complejas y pacientes con comorbilidades.

La media de días al inicio de los síntomas fue de 17 días, con una mediana de 1 día desde el inicio de la nutrición enteral, predominantemente en el contexto de alimentación mixta. Este patrón temporal sugiere un fenotipo de ECN tardía y, en buena medida, de fisiopatología cardiogénica, distinto de la presentación clásica descrita en prematuros extremos y muy bajo peso descrita en la literatura.(9,13)

La carga de comorbilidad fue elevada, solo el 12,9 % de los pacientes no presentaba comorbilidades asociadas. Este contexto probablemente contribuye a explicar una mortalidad mayor a la descrita en otras series, con una mortalidad global cercana al 20 % y una mortalidad del 50 % en el subgrupo con perforación intestinal. Estos hallazgos son coherentes con reportes que muestran que la inestabilidad hemodinámica crónica se asocia a desenlaces más adversos en ECN.(7,14)

La presentación clínica inicial fue similar entre perforados y no perforados. El síntoma predominante, y a menudo el punto de partida de la sospecha diagnóstica, fue el sangrado digestivo, sin diferencias significativas en su frecuencia entre ambos grupos. Sin embargo, hallazgos como la distensión abdominal progresiva, el dolor a la palpación, la masa abdominal palpable y el eritema de la pared abdominal, aunque menos frecuentes en términos absolutos, mostraron una asociación importante con perforación en el análisis univariado, hallazgos concordantes con otras series. (3,5,44)

El 35 % de los pacientes requirió una intervención quirúrgica. La laparotomía fue, en la mayoría de los casos, el abordaje inicial, con un uso limitado de la laparoscopia, principalmente con fines diagnósticos y con conversión frecuente a laparotomía ante el

hallazgo de perforación. El curso quirúrgico se caracterizó por la necesidad de múltiples tiempos operatorios. Los pacientes con perforación fueron manejados casi en su totalidad con abdomen abierto, y la mortalidad se concentró en aquellos con necrosis extensa, en quienes solo fue posible realizar procedimientos de control de daños y cierre temporal de cabos. Este comportamiento coincide con series multicéntricas en las que la mayor extensión de la necrosis, la imposibilidad de una resección completa y la necesidad de procedimientos secuenciales se asocian con mayor mortalidad y riesgo de intestino corto.(3,46,47)

A diferencia de otras cohortes en las que la **anastomosis primaria** (47,51) se plantea como primera opción sin diferencias claras en desenlaces frente al estoma, en esta serie se observó una tasa elevada de falla anastomótica y una mayor mortalidad asociada a la anastomosis inicial. Este hallazgo es coherente con el contexto de inestabilidad hemodinámica y viabilidad intestinal dudosa al momento del procedimiento en muchos de estos pacientes, condiciones que reducen de forma considerable el margen de seguridad de una anastomosis directa.

En conjunto, los resultados refuerzan la idea de que la **perforación intestinal** constituye un marcador extremo de gravedad en la ECN, con un margen de maniobra clínico y quirúrgico muy limitado, y en el que cobran especial relevancia los modelos predictivos de progresión y los algoritmos de decisión quirúrgica precoz. De igual forma, se pone de manifiesto que la ausencia de perforación macroscópica no implica necesariamente una enfermedad leve: la presencia de **hipertensión abdominal**, aun sin perforación evidente, se comporta como una manifestación de enfermedad avanzada, asociada a un riesgo elevado de fallecer.(44)

En el análisis univariado, los parámetros hematológicos y metabólicos al diagnóstico mostraron diferencias marcadas entre los pacientes que desarrollaron perforación y aquellos que no. En particular, los neonatos con perforación presentaron un recuento plaquetario significativamente menor, acidosis metabólica más severa, elevación del lactato, PCR más elevada, niveles más bajos de albúmina y alteraciones más pronunciada de la coagulación. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y sugieren que, desde el inicio del cuadro, múltiples indicadores ya reflejan una mayor severidad de la

enfermedad y un riesgo elevado de deterioro rápido y progresivo. Este perfil es concordante con cohortes previas, tanto en prematuros como en neonatos a término con cardiopatías congénitas, en las que la hipoperfusión tisular temprana, la respuesta inflamatoria intensa y la fuga capilar se describen como elementos centrales del fenotipo de ECN que progresa hacia necrosis transmural y perforación.(3,15,28,31,42)

El análisis dinámico de las tendencias agregó una dimensión adicional. En el grupo con perforación se observó con mayor frecuencia un descenso progresivo en el recuento leucocitario, de neutrófilos, de hemoglobina y de plaquetas, así como un deterioro en pH y bicarbonato y un ascenso sostenido de PCR y lactato. En contraste, en los pacientes sin perforación predominó la estabilidad de estos parámetros o la recuperación hacia valores normales. Este se asemeja a los modelos de progresión rápida descritos en la literatura, en los cuales la combinación de trombocitopenia, acidosis y elevación de marcadores inflamatorios identifica a los pacientes que evolucionan hacia perforación en menos de 48 horas desde el inicio de los síntomas. (5,42) Estos datos refuerzan la idea de que la trayectoria temporal de los marcadores es tan relevante como el valor aislado para anticipar la necesidad de intervención quirúrgica.

La incorporación de índices compuestos previamente descritos, como las relaciones **lactato/albúmina** y **PCR/albúmina**, arrojó resultados estadísticamente significativos, lo que respalda su utilidad potencial como indicadores de progresión que integran perfusión, respuesta inflamatoria y estado oncótico. (32,33) Sin embargo, estos índices no pudieron incluirse en el modelo multivariado debido a que aproximadamente el 10 % de los pacientes no contaba con una medición de albúmina cercana al inicio de la enfermedad, lo que habría reducido de forma importante el tamaño muestral efectivo. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiponatremia ni la tendencia del sodio y la presencia de perforación.

En relación con la anemia y las transfusiones, no se observaron diferencias significativas en los valores de hemoglobina al diagnóstico entre los grupos, pero sí un mayor descenso de la hemoglobina durante la evolución y un antecedente más frecuente de transfusión de glóbulos rojos previa al inicio clínico de la ECN en los pacientes perforados. Desde el punto de vista fisiopatológico, esto es coherente con la hipótesis de que tanto la anemia sostenida como los cambios bruscos en la viscosidad y el flujo intestinal tras una transfusión pueden amplificar el daño isquémico–reperfusivo en la mucosa inmadura. La evidencia disponible

es heterogénea, algunos estudios sugieren una asociación temporal entre transfusiones y ECN, mientras que otros señalan que la anemia previa podría ser el principal factor de riesgo, más que el evento transfusional en sí mismo. (15,24)

En cuanto a las variables imagenológicas, solo subgrupos pequeños de la cohorte presentaron hallazgos como **portograma aéreo** o **neumatosis extensa**, lo que limita el poder estadístico para analizarlos de forma independiente. El **neumoperitoneo** fue evidente únicamente en el 39 % de los pacientes perforados, porcentaje concordante con lo descrito en otras series(46) y que contribuye a reevaluar su papel como criterio absoluto de indicación quirúrgica. Estos datos apoyan la existencia de modelos de ECN de progresión rápida que evolucionan con colapso hemodinámico sin tiempo suficiente para desarrollar la gama completa de hallazgos radiológicos clásicos.(42)

La **ecografía abdominal** no fue la imagen de elección para el diagnóstico ni para el seguimiento de la ECN en esta cohorte; solo el 36 % de los pacientes fue evaluado mediante ecografía durante la enfermedad. Sin embargo, múltiples cohortes y algunas revisiones sistemáticas han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad de la ecografía tanto para el diagnóstico como para el pronóstico, especialmente mediante hallazgos como líquido libre complejo, asas aperistálticas y detección precoz de neumoperitoneo.(35,36,56) En este contexto, nuestros resultados respaldan la necesidad de considerar la ecografía como eje central de la vigilancia en neonatos con alto riesgo de progresión.

En cohortes previas se han propuesto modelos integrativos que combinan la **inestabilidad hemodinámica**, el deterioro ventilatorio y la progresión rápida de la distensión abdominal como predictores de necesidad de cirugía; otros resaltan el papel de la **acidosis profunda y la elevación del lactato** como marcadores de hipoperfusión sistémica y compromiso microvascular asociados a perforación. Los factores que resultaron estadísticamente significativos en nuestro estudio —trombocitopenia, acidosis, lactato elevado, PCR alta y deterioro progresivo de estos parámetros— son congruentes con dichos modelos y refuerzan su validez externa en el contexto de una cohorte con alta prevalencia de cardiopatía congénita y comorbilidad compleja.(3,5,29,40,43)

4.1 Modelo multivariado y predictores independientes de perforación

El modelo multivariado confirmó que no todos los factores asociados con perforación en el análisis univariado se mantienen como predictores independientes una vez se controla por otras variables clínicas y de laboratorio. En particular, el uso previo de antibiótico, el soporte vasopresor previo y la presencia de hemocultivo positivo cercano al diagnóstico, perdieron significancia al ajustar por marcadores más directos de hipoperfusión y daño tisular, lo que sugiere que su asociación inicial estaba mediada o confundida por la gravedad global de los pacientes.

Por el contrario, la perfusión distal alterada, el eritema de la pared abdominal y el INR elevado se consolidan como marcadores centrales del fenotipo de ECN que progresa a perforación. La perfusión distal alterada resume el compromiso hemodinámico sistémico y la hipoperfusión tisular; subraya el valor de un examen físico cuidadoso y repetido como herramienta para anticipar el deterioro. El eritema de la pared abdominal, signo clásico de compromiso transmural e inflamación avanzada, mantiene una asociación muy fuerte y deja de ser un hallazgo meramente “tardío” para comportarse como marcador de alto riesgo que debería desencadenar una reevaluación inmediata de la indicación quirúrgica, aun en ausencia de neumoperitoneo radiológico. El INR elevado refleja una combinación de disfunción hepática, coagulopatía y sepsis avanzada; su asociación independiente con la perforación concuerda con la idea de que la ECN que progresa a necrosis transmural suele cursar con inflamación sistémica y falla orgánica múltiple, en la que la coagulopatía es un componente prominente. (5,15,28)

La transfusión de glóbulos rojos previa mostró un odds ratio elevado, con un intervalo de confianza amplio y un valor de p limítrofe (0,051). Aunque no alcanza el umbral clásico de significancia, la magnitud del efecto y la plausibilidad fisiopatológica sugieren que podría existir una relación independiente entre la transfusión previa y el riesgo de perforación. Esto es consistente con la literatura que describe una posible asociación entre transfusión y ECN, pero también con la hipótesis de que la anemia sostenida subyacente podría ser el verdadero factor de riesgo, más que el evento transfusional aislado, como se discutió previamente.

En conjunto, el modelo multivariado respalda un esquema de interpretación en el que la perfusión distal alterada, el eritema de la pared abdominal y el INR elevado identifican a un subgrupo de neonatos con ECN en fase avanzada, con alto riesgo de perforación y mortalidad, en quienes el margen para estrategias conservadoras es muy estrecho. La posible contribución de la transfusión previa, aunque no estadísticamente confirmada, refuerza la necesidad de vigilar de cerca a los pacientes anémicos que requieren transfusiones y de considerar estos eventos dentro de la cronología de la progresión de la enfermedad.

Por último, es importante reconocer las limitaciones del modelo, entre ellas el tamaño muestral restringido inherente a la baja incidencia de la patología, los intervalos de confianza amplios para algunas variables y el carácter observacional no prospectivo del estudio, que impiden establecer relaciones de causalidad. No obstante, los hallazgos son consistentes con la fisiopatología de la ECN grave descrita en otras series y proporcionan una base sólida para el desarrollo de algoritmos de decisión clínica que integren signos clínicos simples con marcadores de disfunción sistémica, con el objetivo de anticipar la necesidad de intervención quirúrgica antes de la aparición de neumoperitoneo.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

1. Fenotipo de la cohorte diferente al de otras series.

La cohorte evaluada difiere de la mayoría de las series clásicas de ECN, ya que presenta una alta proporción de pacientes cardiopatas y una presentación tardía de la enfermedad. Esto es relevante porque el fenotipo y la fisiopatología de la ECN en este contexto no son equivalentes a los descritos en prematuros extremos de muy bajo peso.

2. La cardiopatía congénita no fue un factor predictor de perforación.

No se encontró que la presencia de cardiopatía congénita, el riesgo de sobrecirculación pulmonar, las cardiopatías complejas ni el ductus arterioso persistente como subgrupos individuales se comportaran como factores predictores de perforación en ECN. En esta cohorte, la cardiopatía actúa más como factor de complejidad global que como predictor directo de perforación.

3. Fenotipo bioquímico de la ECN perforada

Los pacientes con perforación presentaron trombocitopenia significativa, acidosis más profunda, lactato elevado, PCR alta, albúmina disminuida y trastornos de la coagulación (INR elevado). Este conjunto de alteraciones refleja hipoperfusión tisular, inflamación sistémica y fuga capilar, definiendo un fenotipo bioquímico de ECN grave coherente con la fisiopatología descrita en la literatura.

4. Índices compuestos como marcadores de progresión

Las relaciones lactato/albumina y PCR/albumina se asociaron de forma significativa con la perforación, lo que sugiere que los índices que combinan perfusión, inflamación y estado oncológico podrían refinar la estratificación de riesgo. No obstante, su uso clínico se vio limitado por datos faltantes y requieren validación en estudios posteriores.

5. Perfusión distal y eritema de pared como predictores independientes

En el modelo multivariado, la perfusión distal alterada y el eritema de la pared abdominal mantuvieron odds ratios muy elevados y significativos, consolidándose como predictores independientes de perforación. Estos hallazgos destacan la importancia del examen físico detallado y reiterado como herramienta de alto valor para estratificar riesgo en tiempo real.

6. Coagulopatía (INR elevado) como predictor independiente

Un INR elevado al diagnóstico se asoció de forma independiente con perforación intestinal, reflejando la convergencia de disfunción hepática, coagulopatía y sepsis avanzada en la ECN grave. La coagulopatía se configura, así como un componente clave del fenotipo de ECN que progresa a necrosis transmural.

7. Perforación, hipertensión abdominal y gravedad de la enfermedad

Aunque la perforación intestinal marca un estadio extremo de ECN, la ausencia de perforación macroscópica no implica una forma leve. La hipertensión abdominal y la necesidad de laparotomía descompresiva, incluso sin perforación evidente, se asociaron a enfermedad avanzada y mortalidad elevada, subrayando que la decisión quirúrgica no puede depender únicamente del hallazgo de perforación

8. Neumoperitoneo: hallazgo importante pero no suficiente

Solo el 39 % de los pacientes perforados presentaron neumoperitoneo en la radiografía, porcentaje similar al descrito en otras cohortes. Esto demuestra que la mayoría de las perforaciones se operan sin un criterio radiológico “absoluto” y obliga a revalorar el neumoperitoneo como único gatillo de intervención, resaltando la importancia del contexto clínico y de otros hallazgos de imagen.

9. Limitaciones de la radiografía como única guía

La baja frecuencia de neumoperitoneo y la variabilidad en otros signos radiológicos (portograma, neumatosis extensa) confirman que la radiografía, aunque esencial, no debe ser la única guía para indicar cirugía.

En particular, los modelos de progresión rápida encontrados pueden evolucionar con colapso hemodinámico antes de desarrollar la totalidad de los hallazgos clásicos en rayos X.

10. Transfusión de glóbulos rojos previa: señal de riesgo

En el modelo multivariado, la transfusión de glóbulos rojos previa presentó un OR elevado con un valor de p limítrofe. Aunque no alcanzó significancia estadística convencional, la magnitud del efecto y la plausibilidad fisiopatológica sugieren una posible relación independiente con la perforación, que merece vigilancia estrecha y evaluación en estudios con mayor tamaño muestral.

11. Brecha entre evidencia y práctica en el uso de ecografía

La ecografía se utilizó solo en el 36 % de los pacientes, pese a que la evidencia disponible la respalda como herramienta sensible y específica para el diagnóstico y pronóstico de ECN. Esta baja tasa de uso contrasta con su potencial para detectar líquido libre complejo, asas aperistálticas y neumoperitoneo precoz, y señala una brecha importante entre la evidencia y la práctica.

12. Anastomosis primaria como estrategia de mayor riesgo en este contexto:

En contraste con otras series donde la anastomosis primaria no empeora los desenlaces frente al estoma, en esta cohorte se observó una elevada tasa de falla anastomótica y mayor mortalidad asociada. En un contexto de inestabilidad hemodinámica y viabilidad intestinal comprometida, la anastomosis primaria parece ser una opción menos segura que el estoma o el control de daños.

13. Relevancia del estudio para la práctica clínica y la investigación futura

Aunque el estudio está limitado por el tamaño muestral, los intervalos de confianza amplios de algunas variables y su diseño observacional, los resultados son consistentes con la fisiopatología de la ECN grave descrita en otras series y proporcionan una base sólida para: (1) Ajustar la toma de decisiones en unidades con alta comorbilidad (cardiopatía, inestabilidad

hemodinámica) y (2) diseñar estudios prospectivos de validación externa y escalas de riesgo aplicables a la práctica clínica diaria.

5.2. Recomendaciones

1. Se recomienda fortalecer los sistemas de registro con formatos estandarizados que disminuyan la pérdida de datos y el registro oportuno de variables clínicas, con el objetivo de mejorar la calidad de los datos en análisis posteriores.
2. Se sugiere la realización de estudios prospectivos que permitan evaluar de forma secuencial la evolución clínica, bioquímica e imagenológicas de los pacientes con ECN, facilitando así la caracterización de los factores predictores de perforación intestinal con un control más riguroso de los posibles sesgos.
3. Se propone el diseño e implementación de la creación o actualización de protocolos institucionales de manejo integral de la ECN; estos incluyendo criterios uniformes para la solicitud de paraclínicos, el seguimiento a estos, la toma de imágenes y sobretodo la definición de umbrales para una intervención quirúrgica. Todo esto con el fin de optimizar la toma de decisiones.
4. Se recomienda realizar análisis estratificados en subgrupos de especial riesgo cuya fisiopatología y fenotipo de la enfermedad difiere, así evaluando si los factores asociados difieren según el perfil clínico.
5. Se propone que futuros estudios incorporen modelos longitudinales que integren la evolución temporal de variables clínicas, hematológicas, metabólicas e imagenológicas, con el fin de construir herramientas dinámicas de estratificación de riesgo que permitan actualizar de forma continua la probabilidad de perforación intestinal a lo largo de la hospitalización.

Bibliografía

1. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, et al. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int*. 2024 Jan 10;40(1):32.
2. Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention. *Pediatr Drugs*. 2024 May;26(3):259–75.
3. Pijpers AGH, Imren C, Van Varsseveld OC, Schattenkerk LDE, Keyzer-Dekker CMG, Hulscher JBF, et al. Risk Factors for 30-day Mortality in Patients with Surgically Treated Necrotizing Enterocolitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Eur J Pediatr Surg*. 2025 Aug;35(04):332–40.
4. Garg PM, Paschal JL, Ansari MAY, Block D, Inagaki K, Weitkamp JH. Clinical impact of NEC-associated sepsis on outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2022 Dec;92(6):1705–15.
5. Rao H, Xie Y, Zhou Y, Liao Z. Application of comprehensive score of risk factors to determine the best time for surgical intervention in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Paediatr Child Health*. 2023 Feb;59(2):276–81.
6. Chen JY, Yang Q, Dai LR, Wu WY, Zuo W, Wang LL. A predictive model for prognosis in infants with surgical necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr*. 2025 Aug 2;51(1):245.
7. Altınay Kırılı E. Intestinal perforation in necrotizing enterocolitis: Does cardiac surgery make a difference? *Turk J Trauma Emerg Surg [Internet]*. 2020 [cited 2025 Nov 26]; Available from: https://jag.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-80930-CLINICAL_ARTICLE-KIRLI.pdf
8. Berken JA, Chang J. Neurologic Consequences of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Dev Neurosci*. 2022;44(4–5):295–308.
9. Jun-Li L, Huan W, Qi T, Jian C, Ting Z, Yang Z, et al. Comparative analysis of clinical characteristics of term and preterm neonates with necrotizing enterocolitis undergoing surgery.
10. Kinstlinger N, Fink A, Gordon S, Levin TL, Friedmann P, Nafday S, et al. Is necrotizing enterocolitis the same disease in term and preterm infants? *J Pediatr Surg*. 2021 Aug;56(8):1370–4.

11. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Nov 26];118. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09e.pdf>
12. Zhao S, Jiang H, Miao Y, Liu W, Li Y, Liu H, et al. Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024 Feb 29;24(1):148.
13. Balati K, Xu Z, Zhu L, Gong X. Clinical characterization of necrotizing enterocolitis in neonates with or without congenital heart disease: a case–control study. *Ital J Pediatr*. 2025 Mar 24;51(1):93.
14. Asztalos IB, Hill SN, Nash DB, Schachtner SK, Palm KJ. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis in Infants with Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2025 Dec;46(8):2429–42.
15. Kordasz M, Racine M, Szavay P, Lehner M, Krebs T, Luckert C, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Pediatr*. 2022 Mar;181(3):933–9.
16. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 27;24(3):2471.
17. Hackam DJ, Sodhi CP. Bench to bedside — new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 July;19(7):468–79.
18. Blum L, Vincent D, Boettcher M, Knopf J. Immunological aspects of necrotizing enterocolitis models: a review. *Front Immunol*. 2024 July 22;15:1434281.
19. Frazer LC, Orgel KA, Good M. Dysbiotic Microbiota in Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2025 June;54(2):415–27.
20. Di SJ, Cui X wei, Liu TJ, Shi YY. Therapeutic potential of human breast milk-derived exosomes in necrotizing enterocolitis. *Mol Med*. 2024 Dec 19;30(1):243.

21. Monzon N, Kasahara EM, Gunasekaran A, Burge KY, Chaaban H. Impact of neonatal nutrition on necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2023 June;32(3):151305.
22. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Dec 27 [cited 2025 Nov 26];2020(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013542.pub2>
23. Kelleher ST, McMahon CJ, James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2021 Dec;42(8):1688–99.
24. Ribeiro HS, Assunção A, Vieira RJ, Soares P, Guimarães H, Flor-de-Lima F. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2023 June 1;182(8):3433–43.
25. Shen R, Embleton N, Lyng Forman J, Gale C, Greisen G, Sangild PT, et al. Early antibiotic use and incidence of necrotising enterocolitis in very preterm infants: a protocol for a UK based observational study using routinely recorded data. *BMJ Open.* 2022 Nov;12(11):e065934.
26. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Jan 9;13(1):192.
27. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978 Jan;187(1):1-7.
28. Ibrohim IS, Pratama HA, Fauzi AR, Iskandar K, Agustriani N, Gunadi. Association between prognostic factors and the clinical deterioration of preterm neonates with necrotizing enterocolitis. *Sci Rep.* 2022 Aug 17;12(1):13911.
29. Li J, Zhou J, Weng J, Jin F, Shen Y, Qi Y, et al. Rapidly progressive necrotizing enterocolitis: Risk factors and a predictive model. *Pediatr Res.* 2025 Mar;97(3):1058–64.
30. Guo H, Li Y, Wang L. Assessment of inflammatory biomarkers to identify surgical/death necrotizing enterocolitis in preterm infants without pneumoperitoneum. *Pediatr Surg Int.* 2024 July 16;40(1):191.

31. Mani S, Garg PM, Pammi M. Do hematological biomarkers predict surgical necrotizing enterocolitis? *Pediatr Res.* 2024 June;95(7):1680–2.
32. Cheng H, Yu J, Dai L. A meta-analysis on the predictive role of CRP in NEC diagnosis and prognosis. *Ital J Pediatr.* 2025 July 26;51(1):244.
33. Li B, Chen Y, Yang Z, Sun X, Tian C, Liu J, et al. Lactate/albumin ratio as a prognostic biomarker for in-hospital mortality in pediatric patients with necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2025 Feb 4;25(1):93.
34. Liu S, Liu Y, Lai S, Xie Y, Xiu W, Yang C. Values of serum intestinal fatty acid-binding protein, fecal calprotectin, and fecal human β -defensin 2 for predicting necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2024 Mar 16;24(1):183.
35. Kallis MP, Roberts B, Aronowitz D, Shi Y, Lipskar AM, Amodio JB, et al. Utilizing ultrasound in suspected necrotizing enterocolitis with equivocal radiographic findings. *BMC Pediatr.* 2023 Mar 24;23(1):134.
36. May LA, Epelman M, Daneman A. Ultrasound for necrotizing enterocolitis: how can we optimize imaging and what are the most critical findings? *Pediatr Radiol.* 2022 Nov 29;53(7):1237–47.
37. Liu Y, Qiao L, Wu X, Jiang Z, Hao X. Predictive factors for the surgical treatment of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a single-center retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022 Dec;22(1):9.
38. Kim SH, Son J, Park HK. Surgical necrotizing enterocolitis risk factors in extremely preterm infants: a Korean nationwide cohort study. *Pediatr Res.* 2025 Apr;97(5):1575–81.
39. Cui C, Qiu L, Li L, Chen FL, Liu X, Sun H, et al. A time series algorithm to predict surgery in neonatal necrotizing enterocolitis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2024 Oct 18;24(1):304.
40. Li W, Zhang C, Li W, Qin F, Gao X, Xu F. Nomogram for predicting fulminant necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2023 Mar 20;39(1):154.
41. Chen X, Li Y, Liu Y, Liu T, Shi Y. *BMC Pediatr.* 2025 July 10;25(1):546.
42. Li J, Zhou J, Weng J, Jin F, Shen Y, Qi Y, et al. Rapidly progressive necrotizing enterocolitis: Risk factors and a predictive model. *Pediatr Res.* 2025 Mar;97(3):1058–64.

43. Fijas M, Vega M, Xie X, Kim M, Havranek T. SNAPPE-II and MDAS scores as predictors for surgical intervention in very low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec 31;36(1):2148096.
44. Bethell GS, Knight M, Hall NJ. Surgical necrotizing enterocolitis: Association between surgical indication, timing, and outcomes. *J Pediatr Surg.* 2021 Oct;56(10):1785–90.
45. Duric B, Gray C, Alexander A, Naik S, Haffenden V, Yardley I. Effect of time of diagnosis to surgery on outcome, including long-term neurodevelopmental outcome, in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2022 Nov 25;39(1):2.
46. Svenningsson A, Borg H, Hagander L, Engstrand Lilja H. Surgical management of necrotising enterocolitis in Sweden: A national cohort study. *Acta Paediatr.* 2023 Aug;112(8):1683–8.
47. Eaton S, Ganji N, Thyoka M, Shahroor M, Zani A, Pleasants-Terashita H, et al. STAT trial: stoma or intestinal anastomosis for necrotizing enterocolitis: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Surg Int.* 2024 Oct 29;40(1):279.
48. Lahr BE, Van Varsseveld OC, Klerk DH, Pakarinen M, Koivusalo A, Hulscher JBF. International Comparison of Surgical Management Practices for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: Insights from Cohorts in the Netherlands and Finland. *Eur J Pediatr Surg.* 2025 Aug;35(04):322–31.
49. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, Hintz SR, Eggleston B, Stevenson DK, et al. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants With Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2021 Oct;274(4):e370–80.
50. Irtan S, Reignier PL, Durandy A, Hervieux E, Constant I, Lemale J, et al. Feasibility of open abdomen surgery treatment for near fatal necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr Surg.* 2022 July;57(7):1336–41.
51. Pardy C, Berkes S, D'Souza R, Fox G, Davidson JR, Yardley IE. Complete Resection of Necrotic Bowel Improves Survival in NEC Without Compromising Enteral Autonomy. *J Pediatr Surg.* 2024 Feb;59(2):206–10.
52. Montalva L, Incerti F, Qoshe L, Haffreingue A, Marsac L, Frérot A, et al. Early laparoscopic-assisted surgery is associated with decreased post-operative inflammation and intestinal strictures in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2023 Apr;58(4):708–14.

53. Garg PP, Riddick R, Ansari MAY, Pittman I, Ladd MR, Porcelli P, et al. Risk factors for postoperative complications in preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis and associated outcomes. *J Neonatal-Perinat Med.* 2024 Mar 4;17(1):77–89.
54. Kurdi MO, Shehata MA, Eldessouki NI, Mukhtar A, Al-Wassia H, Bamehrez M, et al. Initiation of oral intake in neonates with surgical necrotizing enterocolitis: a road map. *Pediatr Surg Int.* 2025 Oct 2;41(1):307.
55. Liu K, Guo J, Zhu Y, Yang J, Su Y. Analysis of risk factors and establishment of predictive models for neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective study. *Ital J Pediatr.* 2025 Mar 14;51(1):80.