



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Revisión sistemática sobre las complicaciones neurológicas y digestivas a largo plazo en pacientes afectos de enterocolitis necrosante y su posible asociación con el tratamiento recibido

Revisión sistemática sobre as complicacións neurolóxicas e dixestivas a longo prazo en pacientes afectos de enterocolitis necrosante e a súa posible asociación co tratamento recibido

Systematic review on long-term neurological a digestive outcomes in patients with necrotizing enterocolitis and their possible association with de treatment received

Autor: Daniel Filgueira Santos

Tutor: Ana Concheiro Guisán

Cotutor: Alberto Sánchez Abuín

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía patológica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría

Junio 2024

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado de Medicina.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| RESUMO..... | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 1.1 Etiología..... | 4 |
| 1.2 Fisiopatología..... | 5 |
| 1.3 Clínica..... | 5 |
| 1.4 Diagnóstico..... | 6 |
| 1.5 Diagnóstico diferencial..... | 7 |
| 1.6 Clasificación..... | 7 |
| 1.7 Prevención..... | 8 |
| 1.8 Tratamiento..... | 9 |
| 1.9 Pronóstico y complicaciones..... | 10 |
| 2. OBJETIVOS..... | 12 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 13 |
| 3.1 Diseño y fuentes de investigación..... | 13 |
| 3.2 Criterios de selección de las publicaciones..... | 13 |
| 3.3 Preguntas de investigación..... | 14 |
| 3.4 Hipótesis..... | 14 |
| 3.5. Estrategia de búsqueda..... | 14 |
| 4. RESULTADOS..... | 16 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 22 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 25 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 26 |

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Presencia de aire en vena porta | 4 |
| Figura 2: ECN con afectación difusa de todo el intestino). | 6 |
| Figura 4: "Asa centinela" | 7 |
| Figura 3: Neumatosis Intestinal: Disección por gas de la pared abdominal | 7 |
| Tabla 1: Estadificación de la enterocolitis necrosante: Criterios de Bell modificados | 8 |
| Figura 5: Prolapso a nivel de la enterostomía. | 10 |
| Figura 6: Enema opaco post-ECN que muestra estenosis colónica secundaria (flecha). | 11 |
| Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA..... | 16 |
| Tabla 2: Estudios que evalúan el neurodesarrollo a largo plazo | 18 |
| Tabla 3: Estudios que evalúan las complicaciones digestivas (intestino corto)..... | 20 |

ABREVIATURAS

- ECN:** Enterocolitis Necrosante
- PIE:** Perforación Intestinal Espontanea
- SIC:** Síndrome de Intestino Corto
- FAP:** Factor de Activación Plaquetaria
- PIF:** Perforación Intestinal Focal
- NPO:** Nada Por la Boca (*Nil Per Os*)

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad de gran impacto en recién nacidos prematuros que lleva asociada una alta morbilidad y mortalidad. Este cuadro se caracteriza por necrosis de la mucosa o de capas más profundas del intestino, suponiendo la urgencia digestiva más frecuente en el recién nacido. En función de la gravedad del cuadro estos pacientes son subsidiarios de tratamiento médico (conservador) o de una intervención quirúrgica que suele requerir de una resección extensa del intestino afecto, con la finalidad de limitar la evolución del cuadro. Como en muchas enfermedades dentro de la Neonatología existe una incertidumbre e interés grande por la evolución a largo plazo de estos pacientes, así como sus posibles complicaciones.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la literatura publicada, acerca de la evolución a largo plazo de los pacientes con Enterocolitis Necrosante (ECN) en recién nacidos expuestos a tratamiento médico y quirúrgico.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE/Pubmed seleccionándose la evidencia disponible, de aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios prospectivos o de revisión de pacientes afectados por enterocolitis necrosante publicados entre 2014-2024.

Resultados: Tras un cribado inicial y la lectura crítica, se incluyeron un total de 16 publicaciones; 9 centradas en el desarrollo neurológico y 7 sobre la complicación gastrointestinal principal de esta enfermedad, el síndrome de intestino corto (SBS).

Conclusiones: Los pacientes que debido a la gravedad de la ECN requiere de una intervención quirúrgica parecen tener una mayor probabilidad de un peor desarrollo tanto a nivel gastrointestinal como neurológico. El tipo de intervención mediante laparotomía parece arrojar mejores resultados a largo plazo. La extensión remanente de intestino podría ser de relevancia de cara al futuro desarrollo neurológico del paciente. Estos pacientes se podrían beneficiar de un enfoque multidisciplinar apoyado en los resultados de las distintas cohortes.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, neonato, laparotomía, tratamiento quirúrgico, síndrome intestino corto, desarrollo neurológico.

RESUMO

Introdución: A enterocolitis necrosante (ECN) é unha enfermidade de gran impacto en recentemente nados prematuros que leva asociada unha alta morbilidade e mortalidade. Este cadro caracterízase por necrosis da mucosa ou de capas máis profundas do intestino, supoñendo a urxencia dixestiva máis frecuente no recentemente nado. En función da gravidade do cadro estes pacientes son subsidiarios de tratamento médico (conservador) ou dunha intervención cirúrxica que adoita requirir dunha resección extensa do intestino afecto, coa finalidade de limitar a evolución do cadro. Como en moitas enfermidades dentro da Neonatoloxía existe unha incerteza e interese grande pola evolución a longo prazo destes pacientes, así como as súas posibles complicacións.

Obxectivos: Realizar unha revisión sistemática da literatura publicada, acerca da evolución ao longo prazo dos pacientes con Enterocolitis Necrosante (ECN) en recentemente nados expostos a tratamento médico e cirúrxico.

Metodoloxía: Realizouse unha procura nas bases de datos de MEDLINE/Pubmed seleccionándose a evidencia dispoñible, de aspectos cuantitativos e cualitativos de estudos prospectivos ou de revisión de pacientes afectados por enterocolitis necrosante publicados entre 2014-2024

Resultados: Tras un cribado inicial e a lectura crítica, incluíronse un total de 16 publicacións; 9 centradas no desenvolvemento neurolóxico e 7 sobre a complicación gastrointestinal principal desta enfermidade, a síndrome de intestino curto (SBS).

Conclusións: Os pacientes que debido á gravidade da ECN requiren dunha intervención cirúrxica parecen ter unha maior probabilidade dun peor desenvolvemento tanto a nivel gastrointestinal como neurolóxico. O tipo de intervención mediante laparotomía parece lanzar mellores resultados a longo prazo. A extensión remanente de intestino podería ser de relevancia de fronte ao futuro desenvolvemento neurolóxico dos pacientes. Estes pacientes poderíanse beneficiar dun enfoque multidisciplinar apoiado nos resultados das distintas cohortes.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, neonato, laparotomía, tratamento cirúrxico, síndrome de intestino curto, desenvolvemento neurolóxico.

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a disease with a high impact on preterm infants that is associated with high morbidity and mortality. This condition is characterized by necrosis of the mucosa or deeper layers of the intestine, which is the most frequent digestive emergency in the newborn. Depending on the severity of the condition, these patients are required medical treatment (conservative) or surgical intervention that usually requires extensive resection of the affected intestine, in order to limit the evolution of the condition. As in many diseases within Neonatology, there is great uncertainty and interest in the long-term evolution of these patients, as well as their possible complications.

Objectives: To carry out a systematic review of the published literature on the long term evolution of patients with Necrotizing Enterocolitis (NEC) in newborns exposed to medical and surgical treatment.

Material and Methods: A search was conducted in the MEDLINE/Pubmed databases, selecting the available evidence, quantitative and qualitative aspects of prospective or review studies of patients affected by necrotizing enterocolitis published between 2014-2024.

Results: After an initial screening and critical reading, a total of 16 publications were included; 9 focused on neurological development and 7 on the main gastrointestinal complication of this disease, short bowel syndrome (SBS).

Conclusions: Patients who, due to the severity of NEC, require surgical intervention appear to have a higher probability of poorer development at both the gastrointestinal and neurological levels. The laparotomy type of intervention seems to have better long-term outcomes. The remaining extension of the intestine could be of relevance for the future neurological development of the patient. These patients could benefit from a multidisciplinary approach supported by the results of the different cohorts.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, neonate, laparotomy, surgical treatment, short bowel syndrome, neurodevelopmental

1. INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad gastrointestinal adquirida de gran impacto en recién nacidos prematuros, que lleva asociada una alta morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, inflamación grave, invasión de organismos formadores de gas entérico y disección de gas en la pared intestinal y sistema venoso portal (1).

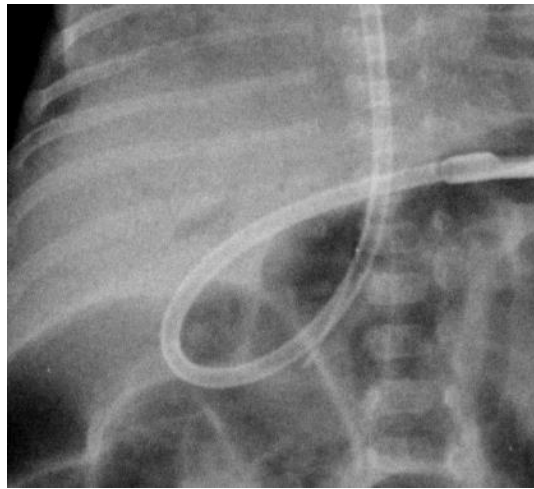


Figura 1: Presencia de aire en vena porta (flecha): Dato radiológico sugestivo de enterocolitis necrosante. (Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).

Es considerada la enfermedad gastrointestinal quirúrgica más importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Su etiología es poco clara, aunque multifactorial. Si bien sus mecanismos no se comprenden completamente, se han postulado numerosos agentes etiológicos, aunque en la actualidad está ampliamente aceptado que son cuatro fundamentalmente los factores predisponentes de enfermedad: prematuridad, alimentación enteral, isquemia/hipoxia y colonización bacteriana (2).

El tratamiento, al margen de las medidas preventivas, puede ser médico (antibioticoterapia, reposo intestinal) o quirúrgico en caso de complicaciones. Por todo lo anterior, esta patología se ha convertido en un gran foco de investigación (3).

1.1 ETIOLOGÍA

El aporte alimenticio y el nacimiento prematuro tienen un papel de gran relevancia en el desarrollo de la patología, puesto que el 90% de los afectados son prematuros (<37 semanas de gestación) (2).

La propia definición de la palabra prematuro proviene del latín "praematurus", de prae (antes) y maturus (maduro). Por lo que es intrínseco a esta situación la inmadurez o la incompleta madurez de los órganos y sistemas (4).

Es por ello por lo que estos niños presentan una clara inmadurez de la función intestinal con una variación de la mucosa intestinal, lo que puede producir una malabsorción y consecuente producción de gas. El aumento de la presión intraluminal debido a este gas disminuye el flujo vascular de la pared intestinal (2).

La alimentación mediante lactancia materna disminuye la incidencia de la enterocolitis necrosante. El mecanismo protector asociado a esta acción es la presencia en leche de la enzima antagonista del FAP (Factor de Activación Plaquetaria) y eritropoyetina, ambas reguladoras del estrés inflamatorio y ausentes en las fórmulas lácteas.

El resumen, por distintas situaciones y mecanismos se activan mecanismos fisiopatológicos con el mismo resultado característico, isquemia intestinal, de aquí se deduce la etiología multifactorial (2).

1.2 FISIOPATOLOGÍA

Se ha logrado comprender el resultado final de la esta patología, al margen de los complejos mecanismos en la isquemia intestinal, que, por mediación de factores desencadenantes y acción de mediadores endógenos, activan la cadena inflamatoria (2).

El FAP parece tener un papel fundamental en la fisiopatología de la ECN en fases iniciales. Este factor produce una migración de leucocitos polimorfonucleares hacia la mucosa intestinal estimulando el reclutamiento de agentes proinflamatorios y citoquinas. Estos mediadores, tratarán de aumentar la noradrenalina endógena, con la consiguiente vasoconstricción que facilitará la situación de isquemia (2).

Esta situación de falta de aporte energético, provocará a su vez, la migración bacteriana a la zona, con la consecuente producción de endotoxinas que favorecerá el aumento del FAP manteniendo el círculo vicioso de agravamiento (2).

En niños con ECN se ha visto que el FAP está aumentado mientras que su antagonista, el FAP acetil-hidrolasa, está disminuido o ausente. Por otro lado, existen factores bloqueantes endógenos como el óxido nítrico, la eritropoyetina y la arginina o exógenos como los probióticos.

Lo que finalmente podemos encontrar es un desbalance entre lo que activa y bloquea esta situación de isquemia intestinal que explica la aparición de la enfermedad además de su gravedad e impacto (2).

1.3 CLÍNICA:

Suele debutar por norma general en la primera o segunda semana de vida, aunque no es excepcional la presentación más tardía en recién nacidos de bajo peso. La presentación clínica del cuadro acostumbra a ser de forma lenta y progresiva, o al contrario súbita con un deterioro fulminante del neonato.

En su forma lenta la presentación inicial suele ser algo inespecífica, con intolerancia digestiva durante las tomas, irritabilidad, apneas... Que poco a poco se van asociando a distensión abdominal, palpación dolorosa y cambios en las deposiciones.

En su forma más agresiva ocurre un deterioro clínico grave y rápidamente progresivo. Se produce una clara afectación del estado general, inestabilidad hemodinámica, térmica, respiratoria, distensión abdominal y en muchas ocasiones heces sanguinolentas. En la exploración abdominal del paciente, presentará una distensión y en ocasiones una zona con clara eritrosis localizada. Realizando una palpación peritoneal habrá presencia de dolor y en ocasiones, una masa en la zona lesionada. (2)



Figura 2: ECN con afectación difusa de todo el intestino (obsérvense asas con necrosis coagulativa y pneumatosis de pared). (Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).

1.4 DIAGNÓSTICO:

Las pruebas diagnósticas más empleadas son la detección de sangre en materia fecal, la radiografía de abdomen y la ecografía abdominal. En una primera instancia, las radiografías son inespecíficas y muestran tan sólo una detención transitoria del peristaltismo intestinal. La presencia de un asa intestinal fija y dilatada (asa centinela) que no cambia en radiografías repetidas, debe hacer sospechar de ECN. Los signos característicos radiológicos de ECN son la pneumatosis intestinal y la presencia de gas en las venas del sistema porta. En el caso de encontrar aire libre en el peritoneo sería indicación de cirugía de urgencia (neumoperitoneo). (5)

La ecografía ha ido progresivamente sustituyendo a la radiografía en el diagnóstico de estas patologías, al ser más inocua para el recién nacido (ausencia de radiación). Sin embargo, al requerir de un aprendizaje técnico y de interpretación su uso todavía está limitado a unidades con experiencia en su manejo.(5)



Figura 3: Neumatosis Intestinal: Disección por gas de la pared abdominal. (Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).



Figura 4: "Asa centinela". Asa hipoperistáltica que permanece fija en sucesivos controles radiológicos. (Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el caso de presentarse una perforación intestinal en pacientes prematuros, se debe hacer el diagnóstico diferencial con la perforación intestinal focal (PIF). La perforación intestinal en prematuros es debida principalmente a dos patologías. Por un lado, la Enterocolitis Necrosante (ECN) y por otro, la perforación intestinal focal (PIF). Hay estudios que analizan y comparan estas dos patologías que, aunque poseen un fin común no son lo mismo (6).

La PIF se define por la presencia de una perforación, habitualmente en el intestino delgado y sobre todo en el íleon terminal, sin inflamación. Aunque la etiología es desconocida, se ha asociado con el uso de presión positiva, indometacina y corticoterapia (6).

En la ECN una parte considerable de la longitud del intestino está isquémica, en la PIF la isquemia no tiene dicha extensión estando claramente delimitada. Aunque se sabe que la perforación intestinal se relaciona con problemas en el desarrollo neurológico en pacientes prematuros existe un importante sesgo en la valoración de estos problemas, puesto que afecta principalmente a grandes prematuros que son aquellos de base con mayor riesgo de desarrollo neurológico adverso (6).

1.6 CLASIFICACIÓN:

Antes de profundizar en el tratamiento de la ECN sería interesante hablar antes de una estadificación previa que facilita el enfoque terapéutico. La clasificación de la ECN más empleada en la práctica clínica es la conocida como estadificación de Bell modificada:

Tabla 1: Estadificación de la enterocolitis necrosante mediante los criterios de Bell modificados

| Escenario | Signos sistémicos | Signos abdominales | Signos radiológicos | Tratamiento |
|---|--|---|---|---|
| IA Sospecha | - Inestabilidad de temperatura - Apnea - Bradicardia - Letargo | - Retención gástrica - Distensión Abdominal - Vómitos - Sangre oculta en heces | - Estado normal o leve dilatación de las asas intestinales - Íleo leve | - NPO - Antibioterapia 3 días |
| IB Sospecha | - Mismos que en IA | - Hematoquecia | - Mismos que en IA. | - Mismo que en IA |
| IIA Confirmada (leve) | - Mismos que en IA | - Mismos que en I - Ausencia de ruidos intestinales - Con/sin dolor en la palpación | - Dilatación de las asas - Íleo - Neumatosis Intestinal | - NPO - Antibioterapia 7-10 días |
| IIB Confirmada (moderada) | - Mismos que en I - Acidosis metabólica - Trombocitopenia | - Mismos signos que IIA - Acidosis metabólica - Trombocitopenia | - Mismos que en IIA - Ascitis temprana | - NPO - Antibioterapia 14 días - Resucitación fluida - Soporte inotrópico y ventilación. - Paracentesis |
| IIIA Avanzada (Severa) con intestino preservado | - Mismos que en IIB - Hipotensión - Bradicardia - Apnea Grave - CID - Acidosis mixta - Neutropenia | - Mismos que en IIB - Signos de peritonitis - Distensión abdominal - Dolor a la palpación marcada. | - Mismos que en IIB - Ascitis prominente | - Mismo que en IIA - Cirugía |
| IIIB Avanzada (Severa) con intestino perforado | - Mismos que en IIIA | - Mismos que en IIIA | - Mismos que en IIIA - Neumoperitoneo | - Cirugía |

1.7 PREVENCIÓN:

Uno de los elementos con mayor relevancia a la hora de potenciar la prevención en la ECN es la lactancia materna y la alimentación progresiva del prematuro con pequeñas cantidades de leche de forma inicial. Ésta, debe incrementarse gradualmente de acuerdo con protocolos estandarizados. Deben evitarse formulaciones de leche artificiales, hipertónicas, fármacos o material de contraste. Otros obstáculos que deben evitarse y tratar de inmediato serían la anemia, las saturaciones bajas de oxígeno y la policitemia (7).

En embarazos con alto riesgo de prematuridad, se pueden emplear corticoesteroides para ayudar a prevenir la aparición de esta enfermedad y otras complicaciones neonatales (5).

1.8 TRATAMIENTO:

Se deben considerar los tratamientos conservadores para los estadios I y II de la clasificación de Bell, en prevención de la progresión hacia el estadio II o de complicaciones que requieran procedimientos invasivos o cirugía (7).

Estos tratamientos conservadores pasarían por los cuidados de apoyo, terapia antibiótica, nutrición y manejo del dolor (7).

Los cuidados de apoyo incluyen la reanimación metabólica e hídrica estándar del neonato dándole importancia a evitar la sobrecarga de agua o un equilibrio positivo excesivo. Es de gran relevancia la evaluación periódica del buen funcionamiento de todos los órganos y funciones, ya que, su deterioro actuaría como factor agravante de la ECN. Para esta evaluación es recomendable realizar controles periódicos de los gases en sangre y del equilibrio metabólico/electrolítico (7).

La antibioterapia incluye el uso de una combinación de fármacos de amplio espectro bacteriano, debe iniciarse en el estadio I de la ECN y tras la debida recogida de cultivos bacteriológicos (7).

La primera estrategia es el reposo intestinal, pero los últimos estudios retrospectivos que evaluaron el impacto de reiniciar la nutrición enteral de forma temprana demuestran tener efectos beneficiosos en potencia, así como una reducción de la incidencia de la sepsis relacionada con catéter, así como parecen reducir la formación de estenosis intestinales (7).

El manejo adecuado del dolor es esencial en el tratamiento de la ECN, hasta ahora no existen estudios que demuestren una eficacia superior de ningún fármaco analgésico, pero se ha dado preferencia al uso de fentanilo debido a una menor incidencia de hipotensión y disfunción renal (7).

En cuanto al tratamiento quirúrgico se calcula que <25% de los pacientes lo requieren. Las indicaciones absolutas para la realización de una intervención son la perforación intestinal, que generaría un neumoperitoneo; signos de peritonitis (que a menudo podrían estar ausentes algunos) y la aspiración mediante paracentesis de material purulento (5).

Una de las opciones que se utiliza en este tipo de intervenciones con el fin de evitar la laparotomía es el drenaje peritoneal percutáneo primario ya que, además permite realizar la intervención a pie de cama del paciente. Este procedimiento consiste en la práctica de una incisión por parte del cirujano en el cuadrante inferior derecho del abdomen a través del cual se irriga el abdomen con solución fisiológica caliente. Tras ello, se coloca un drenaje para permitir la salida continua de material del abdomen. Una vez el drenaje se detiene se va retirando paulatinamente con el paso de los días hasta hacerlo del todo. Este procedimiento cuenta con una mayor frecuencia en lactantes muy enfermos con peso extremadamente bajo al nacer que correrían un riesgo elevado si se les llevara a un quirófano, sin embargo, parece asociarse a una mayor mortalidad (5).

Por otro lado, la técnica más empleada y estudiada es la laparotomía simple, mediante la cual se les reseca el intestino gangrenoso y se les practican ostomías. En algunos casos, en

los que el intestino remanente no muestra signos de isquemia se pueden realizar reanastomosis termino-terminales. Una vez resulta la sepsis y la peritonitis se restablecería la continuidad intestinal semanas o meses más tarde (5).



Figura 5: Prolapso a nivel de la enterostomía. Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).

1.9 PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

La supervivencia de un bebé que desarrolla ECN depende de múltiples factores entre los que podemos encontrar: el peso al nacer, la edad gestacional, la presencia de complicaciones durante el desarrollo de la patología, la extensión de la afectación, la necesidad de una cirugía...

El haber superado una ECN aumenta notablemente las tasas de morbilidad y mortalidad, más aún, estando asociados con la prematuridad. Estos recién nacidos presentan un aumento a largo plazo de problemas gastrointestinales asociados, crecimiento deficiente e incluso se postula que un peor desarrollo neurológico (3)

Entre las complicaciones neurológicas a corto plazo se ha descrito su asociación con hemorragia interventricular, leucomalacia periventricular y lesiones en la sustancia blanca propias del pretérmino. Este tipo de lesiones se ha visto que predicen un deterioro del desarrollo neurológico a largo plazo. Por otro lado, recientes estudios apuntan que al margen de las complicaciones ya citadas la inflamación que se demuestra durante la ECN también podría tener un impacto duradero sobre el desarrollo del sistema nervioso (3).

En cuanto a las complicaciones gastrointestinales destaca entre todas la presencia de un intestino corto (SIC) asociado a resecciones intestinales amplias (8). El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de fallo intestinal en lactantes. La ECN provoca más de una tercera parte de los casos de SIC seguida por otras patologías como gastrosquisis, atresia intestinal o malrotación/vólvulo intestinal. (8)

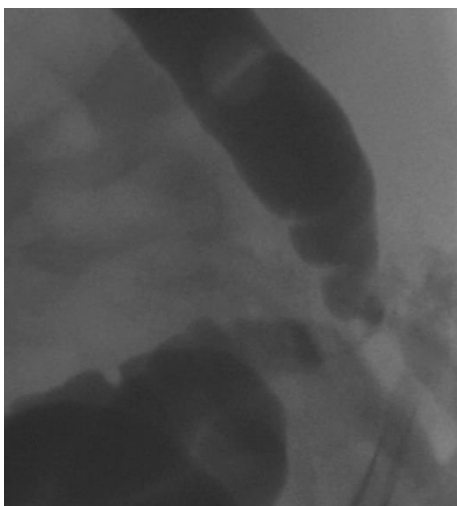


Figura 6: Enema opaco post-ECN que muestra estenosis colónica secundaria (flecha). Fuente: imagen cedida por la tutora del TFG, con autorización del paciente para su publicación).

Tras una resección quirúrgica extensa el intestino ve reducida su capacidad de absorción a pesar de la adaptación del tracto residual, tanto en la histología cripto-velositaria, como en su función para garantizar la absorción de nutrientes y motilidad intestinal. Se necesita un abordaje multidisciplinar extenso para garantizar el correcto desarrollo somático de estos pacientes. Existen complicaciones ligadas a la necesidad de nutrición parenteral prolongada entre las que se encuentra la disfunción hepática. En los casos más graves la situación conduce de forma irreversible al trasplante intestinal y/o hepato-intestinal. (8)

En vista de lo expuesto en esta introducción, se plantea la necesidad de profundizar en el impacto de las complicaciones a largo plazo en los pacientes que han sufrido una enterocolitis necrosante (ECN) durante el período neonatal. Fundamentalmente en cuanto a su desarrollo psicomotor y las complicaciones a nivel intestinal. Se tratará de darle respuesta mediante esta revisión sistemática.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

Este trabajo tiene como **objetivo principal** realizar una revisión sistemática de las publicaciones recientes con el fin de analizar las complicaciones neurológicas y digestivas a largo plazo en pacientes afectados por enterocolitis necrosante (ECN), así como valorar la posible influencia del tratamiento recibido (médico o quirúrgico).

Objetivos secundarios

Como **objetivos secundarios** se buscará:

- Estudiar la frecuencia y el tipo de complicaciones a largo plazo relacionadas con esta patología (ECN)
- Valorar la influencia del tratamiento quirúrgico en la aparición de las mismas.
- Evaluar la posible influencia en la evolución a largo plazo de la técnica quirúrgica utilizada en aquellas enterocolitis necrosantes que reciben tratamiento quirúrgico.
- Analizar la posibilidad de que la edad gestacional y otros factores relacionados con el paciente o con su manejo terapéutico afecten directamente al pronóstico neurológico y digestivo de los pacientes afectados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este estudio de revisión sistemática (RS) busca analizar la evidencia disponible sobre aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios prospectivos o de revisión de pacientes afectos por enterocolitis necrosante. Esta RS se centra en sus complicaciones a largo plazo y recoge estudios recientes publicados entre los años 2014-2024. El objetivo de esta RS es resumir la información existente respecto a este tipo de complicaciones en una patología tan prevalente. La finalidad última es la de buscar factores de riesgo (como la necesidad de cirugía o no en período neonatal) o factores pronósticos que permitan predecir la aparición de este tipo de complicaciones a corto, medio y largo plazo.

3.1 DISEÑO Y FUENTES DE INVESTIGACIÓN

La búsqueda y análisis de la evidencia se realiza a partir de bases de datos electrónicos de revistas médicas y de sus respectivos buscadores bibliográficos. En este caso se recurrirá a Medline (a partir del buscador bibliográfico Pubmed) como principal base de datos.

Previamente a la definición de los criterios de inclusión y exclusión se decidió dividir la estrategia de búsqueda en dos partes. Una primera para analizar las complicaciones gastrointestinales a largo plazo, centrándonos en el Síndrome de Intestino Corto (SIC), al ser esta la principal complicación digestiva y más grave. Y otra segunda búsqueda para las complicaciones a largo plazo del desarrollo neurológico.

3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA PUBLICACIONES

Criterios de inclusión

En cuanto a los criterios de inclusión para la búsqueda inicial y selección de los artículos se establecen los siguientes:

- Idioma de publicación: inglés y castellano
- Año de publicación: 2014-2024
- Estudios realizados en humanos
- Estudios con diseño acorde a: revisión sistemática, metaanálisis, ensayo clínico, casos y controles, cohortes y observacionales
- Estudios que se ajusten en su contenido a la pregunta de investigación (PICO)

Criterios de exclusión

En cuanto a los criterios de exclusión se establecen los siguientes:

- Artículos en idiomas distintos a inglés y castellano
- Artículos sin resumen accesible
- Artículos duplicados

- Estudios no realizados en humanos
- Estudios con diseño de revisión narrativa
- Estudios cuyo contenido no se ajuste a la pregunta de investigación

3.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Estrategia PICoR:

-Población **(P)**: pacientes en edad pediátrica o adulta que hayan padecido Enterocolitis necrosante durante el período neonatal.

-Tipo de intervención **(I)**: tratamiento quirúrgico durante el curso de la enterocolitis en período neonatal.

-Comparación **(Co)**: pacientes que hayan padecido Enterocolitis necrosante en edad neonatal y que hayan requerido otro tipo de tratamiento (médico) o no hayan padecido ECN.

-Resultados **(R)**: Prevalencia y tipo de trastornos del desarrollo neurológico y digestivo a largo plazo, posibles factores de riesgo (técnica quirúrgica) o de protección.

3.4 HIPÓTESIS

- Hipótesis Nula (H0): los pacientes afectados por enterocolitis necrosante quirúrgica en etapa neonatal no presentan más complicaciones digestivas y neurológicas a largo plazo que los pacientes con enterocolitis necrosante no quirúrgica.
- Hipótesis Alternativa (H1): los pacientes afectados por enterocolitis necrosante quirúrgica en etapa neonatal presentan más complicaciones digestivas y neurológicas a largo plazo que los pacientes no quirúrgicos.

3.5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La combinación de términos tesoro MeSH y operadores booleanos y filtros básicos que arrojó mejores resultados en cuanto a las complicaciones del NEURODESARROLLO fue la siguiente:

Search: ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh]) AND "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh]
Filters: in the last 10 years, English, Spanish, Humans Sort by: Most Recent

("enterocolitis, necrotizing"[MeSH Terms] AND "Neurodevelopmental Disorders"[MeSH Terms]) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))

La combinación de términos tesoro MeSH y operadores booleanos y filtros que arrojó mejores resultados en cuanto a las complicaciones DIGESTIVAS fue la siguiente:

Search: ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh]) AND "Short Bowel Syndrome"[Mesh] Filters: in the last 10 years, English, Spanish, Humans Sort by: Most Recent

("enterocolitis, necrotizing"[MeSH Terms] AND "Short Bowel Syndrome"[MeSH Terms]) AND ((y_10[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))

4.RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 74 publicaciones, 43 de ellas centradas en las complicaciones neurológicas a largo plazo y 31 publicaciones que trataron sobre las complicaciones digestivas en relación con pacientes afectados de ECN. El primer paso tras esta búsqueda fue eliminar documentos que pudiesen estar duplicados entre las búsquedas, pero no se encontraron. En la fase de cribado, se aplicaron criterios de búsqueda anteriormente indicados, permitiendo reducir el número de documentos analizables. En la última fase de descarte, se procede a lectura en profundidad de los estudios y se analiza la idoneidad de estos en base a su contenido y su ajuste a la pregunta de investigación. Esto permite quedarnos sólo estudios que realmente contengan información de interés para el propósito del estudio. Algunos hablaban de información en general sobre la enterocolitis necrosante y sobre aspectos relativos a su fisiopatología, bioquímica... Algunos de estos artículos fueron rescatados para la redacción de la discusión e introducción, aunque no se incluyeron en la revisión sistemática al no cumplir los criterios de inclusión. Este proceso de elección de artículos se representa con el diagrama PRIMA mostrado en la Figura 7.

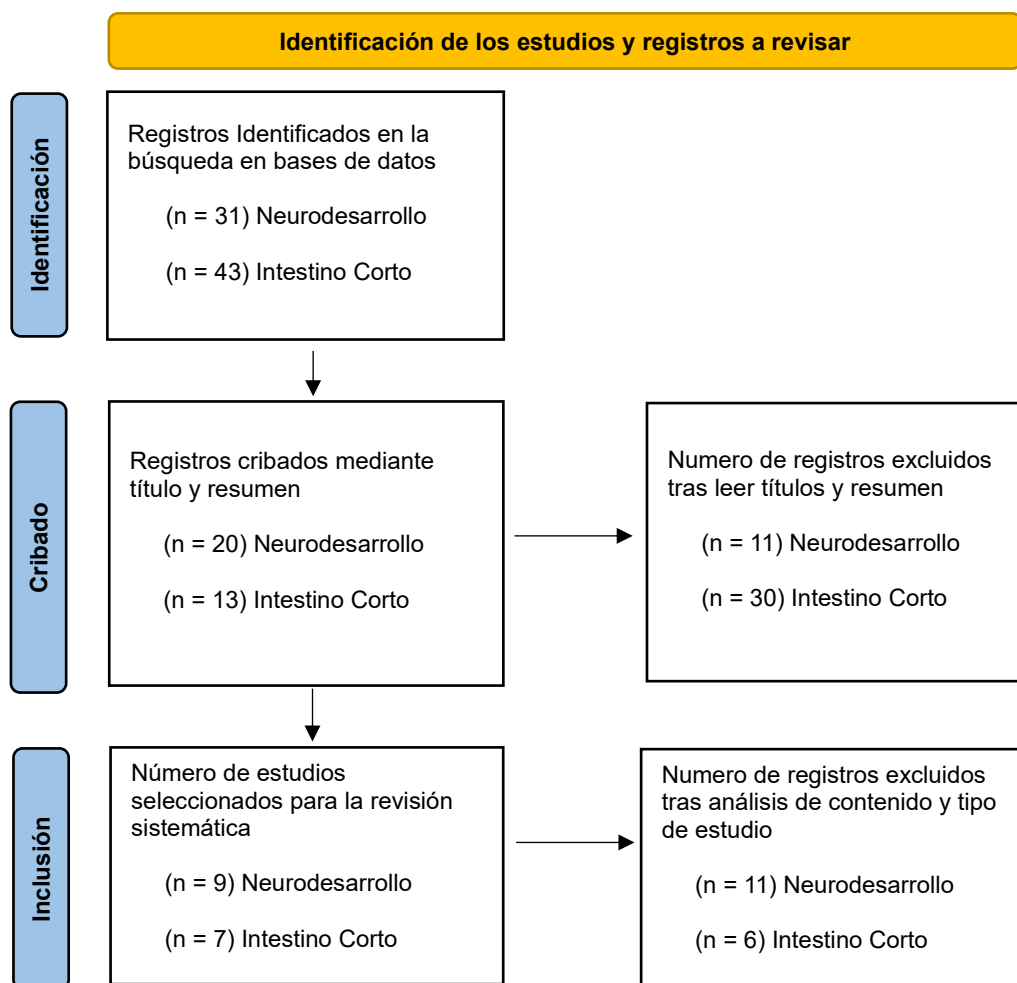


Figura 7. Diagrama de flujo PRIMA

Hemos de destacar un artículo (11) que fue incluido en ambos grupos, tanto en lo neurológico como en lo digestivo ya que, realiza un abordaje completo de gran interés para ambas búsquedas.

En las páginas siguientes se muestran en sendas tablas el resumen de los artículos seleccionados para ambas búsquedas.

En cuanto a las complicaciones neurológicas se analiza el contenido de los 9 artículos seleccionados en la tabla 2. La mayoría son de diseño observacional (cohortes) y varios de ellos de carácter retrospectivo y limitado tamaño muestral. Se presentan en orden cronológico descendente, incluyendo información sobre el diseño del estudio, sus principales resultados y los sesgos que limitan el valor de sus conclusiones.

Varios de estos estudios analizan el efecto en el neurodesarrollo de la ECN quirúrgica pero también de la perforación intestinal espontánea (PIE) entidad patológica distinta de la ECN quirúrgica con la que debe hacerse el diagnóstico diferencial en edad neonatal. Ambas comparten la necesidad de cirugía intestinal en edades tempranas de la vida, aunque tienen una fisiopatología diferencial, siendo el proceso inflamatorio más extenso y significativo en el caso de ECN.

En cuanto a las complicaciones digestivas, centradas en la secuela más importante que es el síndrome de intestino corto y sus efectos a largo plazo, se explican en la tabla 3. Los 7 artículos finalmente seleccionados se presentan en orden cronológico descendente. Al igual que en la búsqueda de complicaciones neurológicas el tipo de diseño mayoritario ha sido observacional con frecuente carácter retrospectivo y tamaño muestral reducido. También cabe destacar que muchos de los estudios incluyen pacientes que presentan intestino corto y fallo intestinal asociado a otras patologías neonatales distintas a la enterocolitis necrosante que no siempre es analizada de forma separada del resto de etiologías.

Tabla 2: Estudios que evalúan el neurodesarrollo a largo plazo

| REFERENCIA | POBLACIÓN y DISEÑO del ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADOS PRINCIPALES | RIESGO DE SESGO Y LIMITACIONES |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| <i>Jong Ha Cha et al. 2022 (9)</i> | 86 prematuros (20 con ECN estadio \geq II de Bell y 66 prematuros sin ECN). Cohorte prospectiva observacional | Buscar asociación entre ECN y el volumen cerebral y la maduración de la sustancia blanca a través de técnicas de imagen en difusión. Además, se emplearon las Escalas Bayley de desarrollo infantil a los 18 meses. | Los prematuros que han sufrido un episodio de ECN tienen una maduración retrasada de la sustancia blanca. De la misma forma el nivel de maduración del cuerpo calloso en estos pacientes obtuvo puntuaciones más bajas. Los pacientes sin evidencia de lesiones cerebrales también presentaron alteraciones motoras y trastornos del lenguaje. | Pequeña muestra de pacientes Breve periodo de seguimiento 18 meses. No distinción entre ECN quirúrgica y No quirúrgica. lo que no permite analizar el efecto de la cirugía. |
| <i>Blakely et al. 2021 (10)</i> | 310 prematuros (18-22 semanas) con ECN o PIE (perforación intestinal espontánea) quirúrgica tratados (148 laparotomía y 162 drenaje peritoneal) Cohorte prospectiva observacional | Determinar qué técnica quirúrgica se asocia a una tasa de muerte mayor o a peor desarrollo neurológico. Se empleó para el examen neurológico las escalas de Bayley 3ª edición. | No existe una diferencia significativa entre ambas técnicas, pero sí que lo es el diagnóstico prequirúrgico, ya que, aquellos pacientes con ECN sí que parecen obtener mejores resultados mediante laparotomía, tanto en términos de mortalidad con de mala evolución neurológica con respecto a los pacientes con PIE. Con diagnóstico preoperatorio de ECN la mortalidad asociada fue del 69% cuando se realizó laparotomía y 85% en caso de drenaje peritoneal. | El diseño del estudio (observacional) limita el peso de la evidencia obtenida. No hay grupo control con pacientes sin ECN quirúrgica que no permite evaluar la influencia de la cirugía frente al tratamiento médico. |
| <i>Mercedes Bell et al. 2021 (11)</i> | 7552 prematuros (22-26 semanas): (116 con ECN quirúrgica/PIE con SIC, 770 con ECN quirúrgica/PIE sin SIC y 6666 sin esta patología) Análisis retrospectivo de datos recopilados en una cohorte prospectiva. | Determinar si los prematuros con ECN quirúrgica o PIE con SIC tienen un peor neurodesarrollo y problemas de crecimiento. Neurodesarrollo evaluado a los 18-26 meses de edad corregida mediante la escala de Bayley 3ª edición y una exploración neurológica estandarizada. | La presencia de ECN quirúrgica o perforación intestinal espontánea condicionan un incremento del doble en el riesgo de un peor neurodesarrollo (afectación moderada-grave) y de muerte en niños prematuros. El hecho de sufrir un síndrome de intestino corto parece potenciar aún más estos resultados con secuelas neurológicas moderadas-graves en un 77% de niños con SIC frente a un 44% en aquellos que no lo presentaban RR 1.60; 95% CI, 1.37-1.88; P < .001. | Naturaleza retrospectiva del estudio. No diferenciar por separado el efecto de ambas patologías (ECN y PIE) |
| <i>S.J. Knik et al. 2020 (12)</i> | 44 pacientes prematuros con ECN quirúrgica y no quirúrgicas. Paciente que iniciaron alimentación enteral en <20 días (24), en >20 días (20) Cohorte prospectiva observacional | Determinar si existe una asociación entre el tiempo de comienzo de alimentación enteral completa tras la ECN y la aparición de complicaciones en el neurodesarrollo. Se empleo para la medición de los resultados la escala de Bayley 3ª edición y las encuestas CDF (Cuestionario de Dificultad y Fuerzas) | El neurodesarrollo se determinar a las 23-44 meses de edad. Se demuestra que cuando la nutrición parenteral total se prolonga >20 días tras el episodio de NEC, con independencia de la gravedad del caso, ser quirúrgica o no, supone una reducción considerable en las puntuaciones obtenidas a nivel cognitivo y motor durante el desarrollo neurológico a la edad corregida de 2-3 años. Alimentación parenteral prolongada = Neurodesarrollo más pobre | Tamaño muestral reducido, estudio observacional. |
| <i>Sam M. Han et al. 2020 (13)</i> | 268 prematuros con ECN quirúrgica Cohorte prospectiva observacional | Describir complicaciones a largo plazo (media de 8 años de seguimiento) en los pacientes con ECN quirúrgico. Para la definición de discapacidad grave del neurodesarrollo se utilizaron datos de estudios previos validados con características clínicas determinadas como la ceguera bilateral, discapacidad auditiva o la parálisis cerebral. | La supervivencia a largo plazo fue buena, la mayoría de los pacientes no desarrollaron una discapacidad grave en el desarrollo neurológico ni tuvieron problemas de inserción escolar. | Limitado a pacientes con ECN quirúrgica. Estudio observacional. |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| <i>Alexander Humberg et al.</i> 2020 (14) | 2241 prematuros 22-36 semanas (43 con ECN, 41 con PIE, 2157 sin ECN ni PIE) Cohortes prospectiva | Determinar hasta edad escolar (seguimiento de 6 años) los efectos en el neurodesarrollo de paciente con enterocolitis necrosante o perforación intestinal espontánea. Se determinó mediante modelos de regresión logística multivariable. | Los niños con historia de ECN ven incrementado 3 veces el riesgo relativo de tener un C.I más bajo, mientras que lo que tienen historia de PIE no poseen un riesgo relativo incrementado. Los resultados reflejan que el distinto grado de inflamación de los pacientes ECN y PIE conduce a un dispar desarrollo neurológico. Es por ello por lo que se sugiere un papel importante de un eje intestino-cerebro desde edades tempranas, el cual se encuentra alterado en prematuros con ECN. | Tamaño muestral reducido, Estudio retrospectivo. |
| <i>Mathias Lühr Hansen et al.</i> 2019 (15) | 400 prematuros. Paciente con ECN (163) y pacientes no ECN (237) Estudio de cohortes retrospectivo. | Evaluar las alteraciones en el comportamiento y neurodesarrollo en paciente que padecieron enterocolitis necrosante en edad escolar. Para los resultados se utilizaron cuestionarios para padres como el CDF, la clasificación para parálisis cerebral y empleando preguntas para la visión y el oído. Además de mediciones que los padres tuvieron que hacer del perímetro cefálico y la altura de los hijos. El resultado primario fue la puntuación de fuerza y dificultad los secundarios parálisis cerebral y problema en el crecimiento de la cabeza. | Las alteraciones del desarrollo encontradas en los pacientes con ECN no fueron estadísticamente significativas, aunque estos pacientes presentaron mayores dificultades en la escolarización que aquellos que no habían sufrido enterocolitis, además de un mayor riesgo de enfermedad cerebral, parálisis y circunferencia cefálica reducida. Sin embargo, los efectos mencionados a nivel de la escolarización fueron pequeños o moderados, y por ello, con solución. En el análisis del deterioro del comportamiento los niños con ECN quirúrgica tuvieron una puntuación límite o anormal del cuestionario SDQ. | Estudio retrospectivo No diferencia del efecto de la cirugía o no en la evolución |
| <i>Sara J. Knik et al.</i> 2018 (16) | 19 pacientes quirúrgicos (14 con ECN y 5 con PIE) Estudio cohortes prospectivo observacional | Analizar si existe una alteración en la autorregulación cerebral antes, durante y después de la laparotomía en relación con el riesgo de sufrir un deterioro en el desarrollo neurológico posterior. Para ello se utilizaron análisis de regresión logística para determinar factores asociados con el deterioro de la autorregulación cerebral. | Más de la mitad de los pacientes mostraron una alteración en la autorregulación cerebral durante la laparotomía, mientras que antes de la operación y después no se detectaron alteraciones. Se desconoce el mecanismo, pero esto podría suponer un riesgo adicional de lesión cerebral en aquellos pacientes sometidos a cirugía. Los mecanismos de alteración de la regulación cerebral podrían estar relacionados con valores de PCO ₂ más altos, aunque se requiere de mayor investigación. | Tamaño muestral muy reducido. |
| <i>Antje Allendorf et al.</i> 2018 (17) | Se incluyeron 37 pacientes ECN (13 tratados médicamente y 24 quirúrgicamente) Estudio de casos y controles | Analizar el impacto en el neurodesarrollo de la ECN quirúrgica frente a aquella que solamente requirió tratamiento conservador. Se utilizó la escala de Bayley 2ª Edición a los 24 meses de edad corregida. | El hecho de desarrollar una ECN no parece tener un impacto en el neurodesarrollo posterior cuando esta solo precisa de tratamiento conservador. Los pacientes con ECN quirúrgica sí que obtuvieron un riesgo para tener un retraso neurológico sobre todo a nivel de desarrollo, obtuvieron peores resultados con un retraso en las habilidades verbales y todavía uno mayor en las habilidades no verbales. Sin embargo, a nivel motor no se observaron déficits. | Tamaño muestral reducido y tipo de diseño. |

ECN: enterocolitis necrosante; PIE: perforación intestinal espontánea; SIC: síndrome de intestino corto; CDF: Cuestionario de Dificultad y Fuerzas.

Tabla 3: Estudios que evalúan las complicaciones digestivas (intestino corto)

| REFERENCIA | POBLACIÓN y DISEÑO del ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADOS PRINCIPALES | RIESGO DE SESGO Y LIMITACIONES |
|---|--|---|--|--|
| <i>Mercedes Bell et al.</i> 2022 (11) | 7552 prematuros (22-26 semanas): (116 con ECN quirúrgica/PIE con SIC, 770 con ECN quirúrgica/PIE sin SIC y 6666 sin patología) Análisis retrospectivo de datos recopilados en una cohorte prospectiva. | Determinar si los prematuros con ECN quirúrgica o PIE con SIC tienen un peor neurodesarrollo y problemas de crecimiento. | La presencia de un intestino corto determina un z-score (tablas OMS) menor de 1 desviación estándar de la media para talla y perímetro craneal | Naturaleza retrospectiva del estudio. No diferenciar por separado el efecto de ambas patologías (ECN y PIE) |
| <i>Fanny Fredriksson et al.</i> 2020 (18) | 105 pacientes 22-42 semanas de edad gestacional Nacidos entre 1995 y 2016 Estudio observacional retrospectivo | Evaluar e identificar predictores de supervivencia y autonomía enteral en pacientes con fallo intestinal neonatal, siendo el 61% de la muestra de pacientes con antecedente de ECN. | Los pacientes con SIC con una longitud de intestino <25% tuvieron una disminución mayor de la autonomía enteral y más tiempo asociado con Nutrición Parenteral. La tasa de supervivencia de neonatos a término con fallo intestinal es alta. La longitud remanente de intestino delgado es un predictor de supervivencia y de autonomía enteral, así como el hecho de haber nacido más en la actualidad (mejor). | Naturaleza retrospectiva del estudio. Un porcentaje de los pacientes tenían ECN (61%), pero no todos. |
| <i>Victoria C. Neam et al.</i> 2020 (19) | 91 pacientes (6 meses y 18 años) que sufrieron fallo intestinal (26 por ECN) y que requirieron de nutrición parenteral y seguimiento por más de 3 meses debido a un SIC o problema de la motilidad intestinal (incluidos en un programa de rehabilitación intestinal). Estudio de cohortes prospectiva. | Evaluar la influencia del fallo intestinal en la calidad de vida a los 5-7 y 8-12 años (encuestas a los padres de calidad de vida relacionada con la salud, HRQOL score) comparando resultados del score con niños sanos o con otras patologías crónicas. | Los pacientes con fallo intestinal obtienen puntuaciones menores en el score HRQOL con respecto a niños sanos de la misma edad o con otras patologías crónicas tanto en edades tempranas como más tardías. El principal condicionante del menor score parece ser el retraso del desarrollo y dificultades escolares asociadas. Puede ser útil contar con grupos de apoyo locales al inicio de edad escolar en estos niños. | Sesgo confusional por la variedad de las patologías incluidas bajo el epígrafe fallo intestinal (no ECN en exclusiva). |
| <i>Toby Debra Yanowitz et al.</i> 2019 (20) | Entre 1555 con ECN quirúrgica se seleccionaron 528 < 32 semanas de edad gestacional. El 68% había sido sometido a laparotomía como procedimiento quirúrgico inicial. Análisis observacional retrospectivo | Cuantificar el desarrollo de SIC a asociados a la ECN quirúrgica en función de la técnica quirúrgica inicialmente empleada. Laparotomía vs Drenaje Peritoneal (DP). | Los pacientes que se trataron mediante laparotomía frente a DP podrían tener un riesgo mayor de desarrollo de Síndrome de intestino corto (14% vs. 5%, $p = 0.012$) también en el estudio multivariante (OR = 2.25, $p = 0.039$); sin que esto implique una menor supervivencia o una estancia hospitalaria mayor. | Corto período de seguimiento (evolución a corto plazo) |
| <i>Eric A. Sparks et al.</i> 2016 (21) | 109 pacientes con SIC en un programa de rehabilitación intestinal siendo el 34% por causa de ECN y el resto por otros motivos. Cohorte retrospectiva | Analizar la ECN como etiología del SIC en comparación con el resto de paciente con SIC por otras causas en cuanto al objetivo de conseguir nutrición enteral de forma autónoma. | El 41% de los pacientes logran la autonomía enteral. Los pacientes que poseen un Síndrome de Intestino Corto debido a una Enterocolitis Necrosante poseen mejor pronóstico que por otras causas ya que, el 64.9% de estos logran la autonomía enteral frente al 29.2% que lo consiguen del grupo SIC por otras causas ($p=0.001$) Los análisis de regresión logística demostraron como predictores de autonomía enteral los siguientes parámetros: diagnóstico de ECN ($p<0.002$), mediana del nivel de citrulina sérica ($p<0.02$), ausencia de yeyunostomía o ileostomía ($p=0.013$) y porcentaje esperado de longitud del intestino delgado ($p=0.005$). | Carácter retrospectivo, Número limitado de pacientes |

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| <i>Bram P. Raphael et al 2016 (22)</i> | 51 pacientes con SIC (por diferentes causas) incluidos en un programa de rehabilitación intestinal. Estudio observacional retrospectivo | Describir la historia natural y los patrones de crecimiento en pacientes con SIC, así como caracterizar los factores de riesgo que impliquen un peor crecimiento y desarrollo. | La historia natural es de una regresión del crecimiento a los 6 meses y recuperación en torno al año de vida en estos pacientes. Usando análisis de regresión multivariable el diagnóstico de enterocolitis necrosante se asoció de forma independiente con disminuciones significativas de la puntuación z-score de peso (-0.76 ± 0.32; P = 0 .02) y de talla (-1.24 ± 0.32; P = 0.0001). El hecho de sufrir un SIC debido a un estado previo inflamatorio como sería una ECN podría suponer potencialmente un peor crecimiento somático. | Reducido tamaño muestral |
| <i>Faraz A. Khan et al. 2015 (23)</i> | 272 pacientes, 97 ECN (88 quirúrgicos y 9 con tratamiento médico) y 175 no ECN (138 quirúrgicos por patologías distintas a ECN y 37 no quirúrgicos). Estudio observacional retrospectivo | Analizar la tolerancia enteral autónoma (abandono de nutrición parenteral) entre los pacientes con Fallo intestinal (FI) secundario a cirugía neonatal | Se consiguió la autonomía enteral en 118 (43%); 36 (13%) permanecieron dependientes de NP y 118 (43%) pacientes fallecieron o fueron sometidos a trasplante. El análisis multivariable identificó la enterocolitis necrotizante (ECN; OR 2,42; IC 95%: 1,33-4,47), la atención en un centro de FI sin un programa de trasplante intestinal asociado (OR 2,73; IC 95%: 1,56-4,78) y una válvula ileocecal intacta (OR 2,80; IC 95%: 1,63-4,83) como factores de riesgo independientes para la autonomía enteral. Un segundo modelo (n = 144) que incluía sólo a pacientes con longitud de intestino delgado residual medida intraoperatoriamente halló que la ECN (OR 3,44; IC del 95%: 1,36-8,71), la atención en un centro sin trasplante intestinal (OR 6,56; IC del 95%: 2,53-16,98) y la longitud de intestino delgado residual (OR 1,04 cm; IC del 95%: 1,02-1,06 cm) se asociaban de forma independiente con la autonomía enteral. Una proporción considerable de lactantes con FI pueden alcanzar la autonomía enteral. La ECN subyacente, la válvula ileocecal conservada y la mayor longitud del intestino se asocian con el logro de la autonomía enteral. | Corto período de seguimiento (media 33 meses), carácter retrospectivo |

ECN: enterocolitis necrosante; FI: fallo intestinal; PIE: perforación intestinal espontánea; SIC: síndrome de intestino corto; HRQOL: calidad de vida asociada a la salud; DP: drenaje peritoneal; NP: nutrición parenteral

5. DISCUSIÓN

Tras realizar esta revisión sistemática, se encuentra limitada bibliografía sobre los objetivos de búsqueda, aunque los artículos revisados realizan aportaciones de interés sobre la influencia de la ECN en período neonatal en el desarrollo de complicaciones neurológicas y digestivas a largo plazo. Entre ellas se encuentran ciertos indicadores que sugieren un mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones, siendo esto último de gran interés para optimizar el seguimiento de los pacientes y para ofrecer información sobre el pronóstico a las familias.

Complicaciones neurológicas a largo plazo en niños con antecedente de ECN

En primer lugar, se ha revisado la presencia de complicaciones neurológicas a largo plazo en niños con ECN. En nuestra revisión hemos encontrado evidencia sobre un peor desarrollo neurológico en pacientes con antecedente de ECN cuando se comparan con niños pretérmino sin este antecedente.

Esto se ha podido comprobar a través de indicadores en pruebas de imagen como la maduración retrasada de la sustancia blanca o una peor puntuación en la maduración del cuerpo caloso (9). También en pruebas funcionales motoras (14) o del desarrollo del lenguaje (9) y/o test diagnósticos estandarizados como la escala Bayley (11) y otros (14). Otros estudios han evaluado la existencia de problemas de escolarización (15) en estos niños. En algún estudio (13) se comprobó mediante el uso de estudios previamente validados que incluyeron las características de ceguera bilateral, discapacidad auditiva que requiere de audífonos, incapacidad para el desplazamiento sin apoyo y parálisis cerebral.

Las formas más graves asociadas a cirugía parecen tener peor evolución neurológica (11) (17) frente a aquellas que recibieron tratamiento conservador, aunque no todos los estudios revisados parecen confirmar este hecho (13). En el estudio de M. Bell el haber padecido ECN quirúrgica o PIE duplicaba el riesgo de neurodesarrollo adverso en grandes prematuros (menores de 26 semanas de edad gestacional). (11)

En la aparición de un neurodesarrollo adverso a largo plazo en los pacientes quirúrgicos podría jugar un papel, más allá de la enfermedad en sí, el efecto de la anestesia asociada a la cirugía en edades tan tempranas y/o la inestabilidad cardio-respiratoria en los pacientes más graves, que son los que finalmente se someten a cirugía. En el estudio de Kuik el al (16) se muestran alteraciones en la regulación cerebral durante la cirugía en estos pacientes.

Para ponderar el peso de estos factores resulta de interés aquellos estudios (10)(11)(14)(16) en los que se determinan las diferencias en neurodesarrollo entre pacientes con antecedente de ECN o de PIE. Dado que los pacientes de PIE también se someten a cirugía neonatal y pueden padecer compromiso cardio-respiratorio. De las conclusiones de estos estudios puede extraerse que la evolución neurológica parece ser peor en los casos de ECN que en los de PIE lo que podría poner en relevancia el papel de la inflamación a la que se expone el paciente que sufre ECN. En algunos estudios se describe un incremento de hasta 3 veces de tener un coeficiente intelectual más bajo en pacientes con ECN frente a PIE (14).

Algunos estudios intentan encontrar diferencias en la evolución neurológica a largo plazo en los pacientes quirúrgicos con ECN en función de la técnica quirúrgica empleada (laparotomía o drenaje peritoneal). Algunos estudios apoyan un mejor pronóstico neurológico para niños con ECN sometidos a laparotomía frente a DP como técnica quirúrgica inicial (10).

Es interesante ver la relación entre complicaciones digestivas y neurológicas puesto que aquellos pacientes con diagnóstico de SIC establecido (Bell) o nutrición parenteral prolongada >20 días (12) presentaron en estos estudios mayor alteración en el neurodesarrollo que el resto de los pacientes. Lo que no se terminó de clarificar es si la causa real del peor desarrollo es debida al síndrome de intestino corto o al estado previo inflamatorio que de por sí tuvo que superar el paciente para terminar requiriendo una intervención y el desarrollo del SIC como consecuencia.

En varios de los estudios que evalúan el neurodesarrollo se echa en falta el control de la influencia de otros factores que podrían influir de forma negativa en el desarrollo. Entre ellos la relevancia de sufrir un episodio de sepsis en el transcurso de la enfermedad. La sepsis se correlacionó en pacientes sin ECN con un peor desarrollo neurológico, aunque no con un peor desarrollo motor en algunos estudios (24). Por otro lado, en los pacientes con ECN el haber superado un episodio de sepsis sí que se relacionó con ambas complicaciones, tanto neurológicas como motoras (24). La aparición de sepsis se ha relacionado con el número de intervenciones quirúrgicas que precisan estos niños (25).

Complicaciones digestivas a largo plazo en niños con antecedente de ECN

Sin duda la complicación más limitante para la calidad de vida de los pacientes con antecedente de ECN es el síndrome de intestino corto y el fallo intestinal asociado. Hay estudios en esta revisión que determinan que estos problemas condicionan una peor calidad de vida comparado con otras enfermedades crónicas (19). Por su parte, otros estudios hablan de sus efectos negativos en el crecimiento somático que estaría también alterado en estos pacientes (11)(22).

Los estudios que estudian el Síndrome de Intestino Corto (SIC) a medio y largo plazo recogidos en esta revisión tienen la limitación importante de incluir los casos con antecedente de ECN con otras formas de patología intestinal neonatal (atresia intestinal, vólvulo) ligadas también al desarrollo de SIC y fallo intestinal (FI).

El fallo intestinal se define según los estudios recogidos como la necesidad de nutrición parenteral por más de 60-90 días, mientras que la nutrición enteral autónoma, objetivo de los programas de rehabilitación intestinal de estos pacientes se establece en un tiempo de más de 3 meses de ausencia de soporte parenteral en la nutrición.

La calidad de vida en estos pacientes pasa por conseguir una autonomía en su nutrición liberándose de la necesidad de nutrición parenteral. El porcentaje de tolerancia se determinó en algún estudio (23) en torno al 43. En esta RS varios estudios señalan un mejor pronóstico del fallo intestinal en relación con el logro de la autonomía enteral para los pacientes con ECN frente a otras causas de fallo intestinal, tal vez relacionados con una menor longitud en la resección intestinal (21)(23), puesto que la longitud remanente de intestino se correlacionó con una disminución de la autonomía enteral y más tiempo asociado con nutrición parental (18), aunque no se pueden excluir otros factores. También influyen en la tolerancia enteral autónoma la preservación de la válvula ileocecal o que el paciente sea

seguido en un centro que no tenga programa de trasplante, este dato sorprendente lo justifican los propios autores por el sesgo de que probablemente se hayan derivado los pacientes más graves para el seguimiento en este tipo de centros (23).

Es importante mencionar en este apartado que una práctica muy empleada a nivel quirúrgico en esas intervenciones, cuando existe una afectación múltiple o masiva, con el objetivo de intentar que la resección intestinal sea la menor posible, es la llamada técnica del "second look". Es posible realizar una ostomía sin resecar las partes del tubo digestivo afectadas por isquemia o necrosis para posteriormente poder realizarse una segunda intervención para evaluar la situación de nuevo y decidir qué secciones de intestino deben ser extirpadas. Los beneficios que entrega esta técnica son que después de la derivación intestinal es probable que se limite la longitud del intestino que se reseca puesto que es posible que haya desaparecido parte de la inflamación/isquemia de alguna parte del intestino afectado, consiguiendo así que paciente termine con una longitud del intestino mayor.

También se han comparado las técnicas quirúrgicas empleadas, entre las conclusiones quizá más obvias, encontramos que la laparotomía supone un aumento en el riesgo de desarrollar un síndrome de intestino corto, pero sin esto significar una supervivencia o estancia hospitalaria menor.

Un punto común al que se le ha aportado importancia es el beneficio que supondría realizar una atención multidisciplinar para estos pacientes. Las características individuales y específicas del centro en cuestión podrían ayudar a determinar una atención optimizada para los pacientes con ECN. Los resultados de las distintas cohortes deberían de ser utilizados para guiar las discusiones dentro de estos equipos multidisciplinarios así como con los padres o cuidadores (23).

Se han **encontrado limitaciones** a la hora de realizar esta revisión sistemática, una de gran relevancia recae en la dificultad de encontrar estudios que evalúen resultados a largo plazo y más concretamente los neurológicos, puesto que son difíciles, largos y requieren una gran inversión, así como un seguimiento estrecho; resultando todo esto en la escasez los mismos.

El diseño de los estudios incluidos es un factor limitante del peso de la evidencia obtenida de esta revisión; la mayoría son observacionales, algunos de carácter retrospectivo y con tamaño muestral reducido. Aunque hay que tener en cuenta la dificultad para realizar estudios aleatorizados en esta patología y con un buen tamaño muestral en esta patología dada su prevalencia. En algunos estudios se echa en falta el control de otros factores que como la sepsis neonatal asociada a ECN podría haber influido en la evolución neurológica de estos pacientes.

Como **líneas futuras de investigación** a raíz de lo hallado, se encontraron estudios que destacan la importancia de investigar acerca del estado inflamatorio que supera el paciente durante el episodio de ECN, ya que, podría suponer potencialmente un indicador de peor pronóstico la gravedad de este estado, así como optimizar el tratamiento del mismo en pos de una mejor evolución para los pacientes.

6. CONCLUSIONES

- La ECN es una de las patologías asociada a la prematuridad con mayor morbilidad para los pacientes y coste para el sistema sanitario, también a largo plazo.
- Entre sus complicaciones a largo plazo, en esta revisión, se han encontrado alteraciones en el desarrollo psicomotor y problemas intestinales como el fallo intestinal asociado a síndrome de intestino corto. Su prevalencia no ha sido bien establecida.
- Los pacientes que, debido a la gravedad de la ECN, requieren de una intervención quirúrgica parecen tener una mayor probabilidad de tener un peor desarrollo tanto a nivel gastrointestinal como neurológico.
- El hecho de que otras patologías que precisan cirugía neonatal (PIE) tengan mejor evolución neurológica apoya el hecho de que el fenómeno inflamatorio de la ECN tenga más peso en la mala evolución que la anestesia o la inestabilidad cardio-respiratoria asociadas a la cirugía.
- En los casos quirúrgicos la intervención mediante laparotomía podría arrojar mejores resultados a largo plazo que la práctica de un drenaje peritoneal.
- La asociación de un síndrome de intestino corto (SIC) podría ensombrecer a su vez el pronóstico neurológico. Se debe intentar por ello reducir al máximo la extensión de la resección intestinal durante la cirugía para lo que pueden resultar útiles las técnicas de "second look".
- El SIC repercute también en la calidad de vida, más que otras enfermedades crónicas y en el crecimiento somático.
- En el fallo intestinal asociado a ECN la autonomía en la nutrición enteral parece conseguirse antes que en el SIC causado por otras patologías (vólvulo, atresia intestinal)
- Se requieren de nuevos estudios con un diseño controlado y/o experimental para entender más y mejor la fisiopatología (fenómeno inflamatorio) implicada en las comorbilidades desarrolladas a largo plazo en los pacientes que sufren ECN. Conocer estos mecanismos podría ayudar a nuevas terapias para mejorar el pronóstico.
- El beneficio de un enfoque multidisciplinar en el tratamiento de estos pacientes, así como un seguimiento estrecho y evaluación adecuada, beneficiaría notablemente el desarrollo futuro de los pacientes gracias a una intervención más temprana y personalizada.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vaidya R, Yi JX, O'Shea TM, et al. Long-Term Outcome of Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation. *Pediatrics*. 2022;150(5):e2022056445. doi:10.1542/peds.2022-056445
2. M. C López-Herrera. Enterocolitis necrosante (capítulo 51) en: Tratado de pediatría. Manuel Moro Serrano, Serafín Málaga Guerrero, Luis Madero López, Vol. 1, 2014, ISBN 978-84-9835-723-3, págs. 270-272
3. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):115-124. doi:10.2174/1573396315666190312093119
4. Neonato [Internet]. Real Academia Española de la Lengua. Citado 4 de Abril de 2024. Disponible en: <https://dle.rae.es/neonato>
5. Belkind-Gerson J. Enterocolitis Necrosante [Internet]. MSDManuales. Citado 10 Abril de 2023. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-gastrointestinales-en-reci%C3%A9n-nacidos-y-lactantes/enterocolitis-necrosante>
6. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, et al. Influence of surgical intervention on neurodevelopmental outcome in infants with focal intestinal perforation. *Pediatr Int*. 2015;57(4):687-689. doi:10.1111/ped.12599
7. Teresa C, Antonella D, de Ville de Goyet Jean. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):92-105. doi:10.2174/1573396315666190313164753
8. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):53-68. doi:10.1016/j.clp.2012.12.003
9. Cha JH, Lim JS, Jang YH, et al. Altered microstructure of the splenium of corpus callosum is associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):6. Published 2022 Jan 10. doi:10.1186/s13052-021-01197-z

10. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, 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;274(4):e370-e380. doi:10.1097/SLA.0000000000005099
11. Bell M, Cole CR, Hansen NI, et al. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Preterm Infants with Short Bowel Syndrome. *J Pediatr.* 2021;230:76-83.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2020.11.026
12. Kuik SJ, den Heijer AE, Mebius MJ, Hulscher JBF, Bos AF, Kooi EMW. Time to full enteral feeding after necrotizing enterocolitis in preterm-born children is related to neurodevelopment at 2-3 years of age. *Early Hum Dev.* 2020;147:105091. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105091
13. Han SM, Knell J, Henry O, et al. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2020;55(5):848-851. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.01.019
14. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, et al. Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. *Sci Rep.* 2020;10(1):2373. Published 2020 Feb 11. doi:10.1038/s41598-020-58761-6
15. Hansen ML, Jensen IV, Gregersen R, Juhl SM, Greisen G. Behavioural and neurodevelopmental impairment at school age following necrotising enterocolitis in the newborn period. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215220. Published 2019 Apr 11. doi:10.1371/journal.pone.0215220
16. Kuik SJ, van der Laan ME, Brouwer-Bergsma MT, et al. Preterm infants undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation display evidence of impaired cerebrovascular autoregulation. *Early Hum Dev.* 2018;118:25-31. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.01.019
17. Allendorf A, Dewitz R, Weber J, Bakhtiar S, Schloesser R, Rolle U. Necrotizing enterocolitis as a prognostic factor for the neurodevelopmental outcome of preterm infants - match control study after 2years. *J Pediatr Surg.* 2018;53(8):1573-1577. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.01.006
18. Fredriksson F, Nyström N, Waldenvik K, et al. Improved Outcome of Intestinal Failure in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):223-231. doi:10.1097/MPG.0000000000002763

19. Neam VC, Oron AP, Nair D, Edwards T, Horslen SP, Javid PJ. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Children with Intestinal Failure. *J Pediatr.* 2020;216:13-18.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.049
20. Yanowitz TD, Sullivan KM, Piazza AJ, et al. Does the initial surgery for necrotizing enterocolitis matter? Comparative outcomes for laparotomy vs. peritoneal drain as initial surgery for necrotizing enterocolitis in infants <1000 g birth weight. *J Pediatr Surg.* 2019;54(4):712-717. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.12.010
21. Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1):92-95. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.023
22. Raphael BP, Mitchell PD, Finkton D, Jiang H, Jaksic T, Duggan C. Necrotizing Enterocolitis and Central Line Associated Blood Stream Infection Are Predictors of Growth Outcomes in Infants with Short Bowel Syndrome. *J Pediatr.* 2015;167(1):35-40.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.053
23. Khan FA, Squires RH, Litman HJ et al. Pediatric Intestinal Failure Consortium. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr.* 2015 Jul;167(1):29-34.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.040.
24. Shim SY, Cho SJ, Park EA. Neurodevelopmental Outcomes at 18-24 Months of Corrected Age in Very Low Birth Weight Infants with Late-onset Sepsis. *J Korean Med Sci.* 2021;36(35):e205. Published 2021 Sep 6. doi:10.3346/jkms.2021.36.e205
25. Khan FA, Mitchell PD, Fisher JG et al. Pediatric Intestinal Failure Consortium. Magnitude of surgical burden associated with pediatric intestinal failure: a multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg.* 2014 Dec;49(12):1795-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.026.