

Disminución de eosinófilos en sangre en neonatos con enterocolitis sometidos a tratamiento quirúrgico

Decrease in the eosinophil levels in neonates with necrotizing enterocolitis requiring surgery

Liza Marie Lagarde Santillán*

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle y Hospital Español (México)

Eduardo Bracho Blanchet

Dirección de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez (México)

Horacio Silva Ramírez

Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Español (México)

Isabel Bernárdez Zapata

Servicio de Cunero Fisiológico, Hospital Español (México)

Mario Enrique Rendon Macías

Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina,
Universidad Panamericana (México)

Recibido: 06 de septiembre de 2023

Aceptado: 14 de diciembre de 2024

Publicado: 02 de marzo de 2025

Resumen

Introducción: La enterocolitis necrosante continúa siendo la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el periodo neonatal. La inflamación sistémica durante la ECN se ha asociado con diferentes alteraciones hematológicas, sin embargo, existen pocos estudios en nuestro medio sobre las cifras de eosinófilos en pacientes con este diagnóstico. Entre los leucocitos, los eosinófilos son de particular interés debido a su papel único en la modulación de la inflamación y el daño tisular. Estos leucocitos liberan proteínas citotóxicas y mediadores inflamatorios específicos que pueden amplificar la respuesta inmune y contribuir al daño de la mucosa intestinal, un aspecto clave en la patogénesis de la ECN. Además, se ha encontrado infiltración eosinofílica en los especímenes de Patología sugiriendo un papel en la respuesta inflamatoria local.

*Email: lailagarde@gmail.com



Objetivo: El objetivo fue comparar los niveles de eosinófilos entre dos grupos de tratamiento: médico y quirúrgico, de neonatos con enterocolitis necrosante (ECN).

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo en pacientes con ECN. Los datos provinieron de los registros hospitalarios de la base de datos del Hospital Español de la Ciudad de México, en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2016 al 30 de noviembre del 2019.

Se incluyeron todos los neonatos en quienes se realizó el diagnóstico de ECN durante su hospitalización en la UCIN. Se recabó información sobre la cuenta de eosinófilos en sangre al ingreso y al diagnóstico de ECN, se clasificó como: presencia de eosinofilia ($>0.7 \times 10^3$ cel/L), cuenta normal (0.05 a 0.7×10^3 cel/L) o eosinopenia ($<0.05 \times 10^3$ cel/L), comparando los tratados médicamente contra los que requirieron tratamiento quirúrgico.

Resultados: Se incluyeron 91 neonatos. Los tratados quirúrgicamente tuvieron menor porcentaje de eosinófilos al ingreso ($p=0.034$), menor proporción de eosinofilia ($p=0.025$) y menor porcentaje de eosinófilos al momento del diagnóstico de ECN ($p=0.045$). También, los tratados quirúrgicamente tuvieron menor edad gestacional (29.6 ± 2.6 vs 32.0 ± 2.5 , $p=0.002$), más necesidad de transfusión sanguínea (64.3% vs 36.4%, $p=0.050$), mayor edad al egreso hospitalario: (mediana: 73 vs 39 días, $p=0.008$) y mayor mortalidad (28.6% vs 1.3%, $p=0.002$).

Conclusiones: Los neonatos con ECN sometidos a tratamiento quirúrgico mostraron una disminución significativa en los niveles de eosinófilos tanto al ingreso como al diagnóstico de ECN, lo que sugiere una posible asociación entre la gravedad de la enfermedad y la respuesta inmunológica.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, eosinófilos, neonatos, unidad de cuidados intensivos neonatales.

Abstract

Introduction: Necrotizing enterocolitis continues to be the most frequent and serious acquired digestive pathology in the neonatal period. There are few studies in our environment on the number of eosinophils in patients with this diagnosis.

Objective: The objective of this study was to compare eosinophil levels in two severity groups: medical treatment and surgical treatment of neonates with necrotizing enterocolitis (NEC).

Methods: Observational, retrospective, cross-sectional, and comparative study in patients with NEC. The data came from hospital records in the database of the Spanish Hospital in Mexico City, in the period from March 1, 2016, to November 30, 2019.

All neonates for whom the diagnosis of NEC was made during their hospitalization in the NICU were included. Information was collected on the serum eosinophil count at admission and at the diagnosis of NEC, classified as the presence of eosinophilia ($>0.7 \times 10^3$ cells/L), normal count (0.05 to 0.7×10^3 cells/L) or eosinopenia ($<0.05 \times 10^3$ cell/L), between those treated medically against those requiring surgery.

Results: 91 neonates were included. Patients with surgical treatment had a lower percentage of eosinophils on admission ($p=0.034$), a lower proportion of eosinophilia ($p=0.025$), and a lower percentage of eosinophils at the time of NEC diagnosis ($p=0.045$). Also, those treated surgically had a lower gestational age (29.6 ± 2.6 vs 32.0 ± 2.5 , $p=0.002$), a higher need for blood transfusion (64.3% vs 36.4%, $p=0.050$), older age at discharge (median: 73 vs 39 days, $p=0.008$) and higher mortality (28.6% vs 1.3%, $p=0.002$).

Conclusions: Neonates with NEC undergoing surgical treatment showed a significant decrease in eosinophil levels upon admission and NEC diagnosis, suggesting a possible association between disease severity and immune response.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, eosinophils, neonates, neonatal intensive care unit.

Introducción

Antecedentes

La enterocolitis necrosante (ECN) es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal, con alta mortalidad. En México se reporta una incidencia de 7.2% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y mortalidad de hasta 29.4%, aunque esta varía dependiendo de la población estudiada. (Bracho et al., 2015) A pesar de las estrategias preventivas tales como: alimentación con leche materna, administración de probióticos, nutrición enteral tardía y progresiva, uso juicioso de antibióticos de amplio espectro, prevención de la hipoxia e isquemia neonatal y monitoreo estricto del estrés en el neonato; la enterocolitis continúa siendo un problema de salud pública en las unidades de cuidados intensivos neonatales (Samuels et al., 2017).

Si bien, en la actualidad están descritos en la literatura los diferentes factores de riesgo y protectores como la alimentación con leche materna y la orientación a una microbiota intestinal equilibrada (rica en bifidobacterias y lactobacilos) (Su et al., 2023) estos no se correlacionan linealmente con la evolución y/o el pronóstico de la enfermedad. Son de especial interés los marcadores hematológicos que puedan detectar tempranamente la instauración de la enfermedad o anticipar sus potenciales complicaciones (Campos-Martínez et al., 2022)

La inmadurez del sistema inmunológico innato y de la mucosa intestinal en los pacientes prematuros aumenta el riesgo de lesión inflamatoria y ECN (Heeg y Goldrath., 2023) La inflamación sistémica durante la ECN se ha asociado con diferentes alteraciones hematológicas, como alteración en el recuento de eosinófilos, plaquetas, leucocitos, monocitos, neutrófilos y linfocitos; así como coagulopatía. (Song et al., 2012) (Maheshwari, A., 2015).

El potencial valor predictivo de la cuenta de eosinófilos como línea de investigación deriva de la evidencia de infiltrado eosinofílico en los especímenes de biopsias intestinales de pacientes con enterocolitis necrosante que requirieron manejo quirúrgico (Lutfi et al., 2012). El estudio de Wahidi et al., (2015) describe la eosinofilia en sangre persistente en los perfiles hematológicos de los pacientes con ECN como un factor asociado para presentar mayores complicaciones. El estudio de Garg et al. (2021) reporta recuentos significativamente menores de eosinófilos en recién nacidos con ECN fulminante en comparación con aquellos con ECN no fulminante. Los autores concluyen que esta disminución en los eosinófilos podría estar asociada con una mayor severidad de la enfermedad, sugiriendo que los eosinófilos podrían desempeñar un rol protector en la respuesta inflamatoria del intestino neonatal. En este sentido, la alteración de su número en la ECN podría ser un marcador útil para evaluar el pronóstico y la gravedad de la enfermedad.

El objetivo del estudio fue comparar las cuentas de eosinófilos en sangre y el grado de eosinofilia en dos momentos: al ingreso a la UCIN y su progresión en relación con aquellos que fueron tratados médicamente vs. los que requirieron tratamiento quirúrgico, clasificando el grado de ECN de acuerdo a la escala de Bell modificada por Walsh y Kliegman. (Walsh & Kliegman, 1986) (**Cuadro 1**).

Cuadro 1

Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman

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

*Nota:**Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201

1. Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo en pacientes con ECN. Los datos provinieron de los registros hospitalarios de la base de datos del Hospital Español de la Ciudad de México.

Se incluyeron a todos los neonatos diagnosticados con enterocolitis necrosante (ECN) durante su hospitalización en la UCIN del Hospital Español de la Ciudad de México, entre el 1 de marzo de 2016 y el 30 de noviembre de 2019, el diagnóstico se estableció de acuerdo a los criterios de Bell modificados por Walsh-Kliegman, basados en datos clínicos, de imagen o hallazgos quirúrgicos, $n=91$. Se excluyeron a los neonatos trasladados de otras unidades hospitalarias, reingresos, y pacientes con registros clínicos incompletos, particularmente en lo referente a la cuenta de eosinófilos al ingreso y al diagnóstico de ECN, infecciones parasitarias, reacciones alérgicas (ex profeso a la proteína de leche de vaca) y/o enfermedades autoinmunes, con un total de 12 pacientes excluidos.

Se registró la cuenta de eosinófilos en sangre al ingreso y al diagnóstico de ECN, se clasificó como: presencia de eosinofilia ($>0.7 \times 10^3$ cel/L), cuenta normal (0.05 a 0.7×10^3 cel/L) o eosinopenia ($<0.05 \times 10^3$ cel/L).

Se recolectaron otras variables como su condición de prematurez (<37 SDG), sexo, días de vida al diagnóstico de ECN, peso y diagnósticos asociados (dificultad respiratoria, sepsis temprana y tardía, hiperbilirrubinemia, apnea del prematuro, persistencia de conducto arterioso, sangrado de tubo digestivo, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar y anemia), así como antecedente de transfusiones previas y ventilación mecánica.

2. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión (media con desviación estándar o mediana con rango inter-cuartil). Para el análisis comparativo entre grupos utilizamos, para variables cuantitativas, U de Mann-Whitney y para variables categóricas, chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

3. Resultados

Durante el periodo estudiado se analizaron 91 neonatos cuyo promedio de edad gestacional fue de 31.6 ± 2.6 semanas de gestación (SDG) al nacer. Predominó el sexo masculino en el 54.9%. El peso promedio al diagnóstico fue de $1,624 \pm 427$ gr. El 40.7% recibieron una transfusión previa al desarrollo de la ECN. Con relación a otras condiciones, 71.4% tuvieron dificultad respiratoria, 64.8% sepsis temprana y el 31.9% cursó con hiperbilirrubinemia. La cuenta total de eosinófilos al ingreso tuvo una mediana de 0.1 (RIQ 0.2) y la cuenta al diagnóstico mediana de 0.200 (RIQ 0.4) (**Tabla 1 y Tabla 2**)

Tabla 1

Variables cuantitativas del total de pacientes

| Variable | Medias (DS) o medianas (RIC) |
|---|-------------------------------------|
| Edad gestacional | 31.64 ± 2.6 semanas [#] |
| SDG al diagnóstico | 33.5 (3)* |
| Días de vida al diagnóstico | 10 (10)* |
| Peso al diagnóstico | 1624.15 ± 427.5 gr. [#] |
| Porcentaje eosinófilos al ingreso | 1.0 (2.1)* |
| Cuenta total eosinófilos al ingreso | 0.1 (0.2)* |
| Porcentaje eosinófilos al diagnóstico | 2.0 (3.8)* |
| Cuenta total eosinófilos al diagnóstico | 0.2 (0.48)* |

Nota: * mediana y rango intercuartil, # media y desviación estándar

Tabla 2

Variables cualitativas del total de pacientes

| Variable | n (%) |
|-------------------------|--------------|
| Género masculino | 50 (54.9) |
| Transfusión previa | 37 (40.7) |
| Dificultad respiratoria | 65 (71.4) |
| Sepsis temprana | 59 (64.8) |
| Sepsis tardía | 9 (9.9) |
| Hiperbilirrubinemia | 29 (31.9) |
| Apnea del prematuro | 10 (11) |
| PCA | 7 (7.7) |
| Ventilación mecánica | 1 (1.1) |
| Neumonía | 3 (3.3) |
| Anemia | 6 (6.6) |

Nota: Porcentajes

De acuerdo con la clasificación de Bell modificada, tuvimos 78 pacientes con estadio I (85.7%), 5 pacientes con estadio II (5.5%) y 8 con estadio III (8.8%) al momento del diagnóstico de ECN. Del total de pacientes, ocho (8.8%) empeoraron su estadio durante la hospitalización. Hubo 77 pacientes (84.6%) manejados con tratamiento médico y 14 (15.4%) con tratamiento quirúrgico. Fallecieron 5 pacientes (5.5%) a causa de choque séptico y/o coagulación intravascular diseminada.

En total, 16 pacientes cursaron con eosinofilia al diagnóstico de ECN (17.5%), nueve presentaron eosinófilos normales (9%) y 66 (72.5%) cursaron con disminución en la cuenta de eosinófilos.

Al comparar los pacientes que recibieron tratamiento médico contra quirúrgico no encontramos diferencias significativas en relación con el género, comorbilidades y uso de ventilación mecánica; los pacientes de menor edad gestacional más frecuentemente requirieron tratamiento quirúrgico (29.6 ± 2.6 vs 32.0 ± 2.5 , $p=0.002$), mayor frecuencia de antecedente de transfusión sanguínea (64.3% vs 36.4%, $p=0.050$), mayor proporción de pacientes que empeoraron el estadio de la ECN (28.6% vs 5.2%, $p=0.018$), mayor edad al egreso hospitalario: 73 (80) vs 39 (37) días, ($p=0.008$) y mayor mortalidad (28.6% vs 1.3%, $p=0.002$). **(Tabla 3)**

Tabla 3

Comparación de variables entre los grupos de tratamiento

| Variable | Tratamiento Médico (n=77) | Tratamiento Quirúrgico (n=14) | p* |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------|
| SDG al nacer | 32.06 ± 2.5 | 29.6 ± 2.6 | 0.002 |
| SDG al diagnóstico | 34 (3)* | 32.7 (5)* | 0.003 |
| Días de vida al diagnóstico | 9 (10)* | 12 (11)* | 0.349 |
| Peso al diagnóstico | 1670 (525)* | 1510 (661)* | 0.078 |
| Sexo masculino | 53.2% | 64.3% | 0.445 |
| Transfusión previa | 36.4% | 64.3% | 0.050 |
| Dificultad respiratoria | 72.7% | 64.3% | 0.520 |
| Sepsis temprana | 63.6% | 71.4% | 0.574 |
| Sepsis tardía | 7.8% | 21.4% | 0.116 |
| Estadio durante su evolución | 89.6% | 7.1% | p.000 |
| Estadio 1 | | | |
| Estadio 2 | 10.4% | 28.6% | |
| Estadio 3 | 0.0% | 64.3% | |
| Empeoró de estadio | 5.2% | 28.6% | p.004 |
| Muerte | 1.3% | 28.6% | P .000 |

Nota: *mediana y rango intercuartil

En relación con cifras de eosinófilos y el desenlace de la ECN encontramos que los pacientes con eosinopenia al ingreso y al momento del diagnóstico requirieron de tratamiento quirúrgico. **(Tabla 4)**

Tabla 4

Diferencia de cifras de eosinófilos entre los pacientes con tratamiento médico contra tratamiento quirúrgico

| Variable | Tratamiento Médico (n=77) | Tratamiento Quirúrgico (n=14) | p* |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------|
| % de eosinófilos al ingreso | 1.3 (3.0) | 0.45 (1.0) | 0.034 |
| # eosinófilos al ingreso | 0.100 (0.2) | 0.050 (0.3) | 0.146 |
| Eosinófilos > 3% al ingreso | 29 (37.7%) | 1 (7.1%) | 0.025 |
| % de eosinófilos al diagnóstico | 2.0 (19.0) | 0.550 (14.4) | 0.045 |
| # eosinófilos al diagnóstico | 0.220 (2.4) | 0.050 (0.27) | 0.150 |

Nota: Prueba U de Mann-Whitney

4. Discusión

Nuestro estudio demostró que los neonatos que requirieron intervención quirúrgica presentaban un menor porcentaje de eosinófilos tanto al ingreso como al diagnóstico de ECN comparados con los que requirieron solo manejo médico. Los pacientes que tuvieron eosinopenia al ingreso y al diagnóstico son quienes presentaron peor desenlace, caracterizado por requerir intervención quirúrgica. Por lo tanto, la asociación entre la eosinopenia y la gravedad de la enterocolitis necrosante en neonatos fue significativa. Los neonatos tratados quirúrgicamente tuvieron mayor necesidad de transfusiones sanguíneas y mayor mortalidad.

El hallazgo de eosinopenia contrasta con la eosinofilia sérica persistente en los perfiles hematológicos reportados por Wahidi et al. (2015), como un factor asociado para presentar mayores complicaciones, quienes reportaron, de una *n* de 48 neonatos, 17 casos de eosinofilia prolongada (>5 días de > 5% eosinófilos en sangre); de los pacientes que sí reportaron con eosinopenia, 6 casos tuvieron una cuenta media de eosinófilos de 0.12×10^9 cels/L y murieron en <48 hrs. Los autores coinciden en la plausibilidad de que el intestino isquémico, necrótico y desvitalizado probablemente produjo bajas cantidades de citocinas y quimiocinas. Sugerimos que esta patología intestinal explica los bajos recuentos absolutos de eosinófilos en estos neonatos.

Múltiples estudios han reportado anomalías hematológicas en enterocolitis necrosante (Zhang, P.; (2024); Jiang et al., (2023); Mani et al., (2024); Song et al. (2012)). Sin embargo, solo algunos han aportado conclusiones respecto al comportamiento de los eosinófilos como predictor de severidad (Wahidi et al., (2015); Garg et al. (2021)); Yu et al. (2022); Joy et al., (2020). Nosotros encontramos asociación entre eosinopenia y tratamiento quirúrgico. Los pacientes de tratamiento quirúrgico tuvieron mayor estancia hospitalaria/edad al egreso :76 días (RIC 80) vs 43 días (RIC 37) de tratamiento médico.

En nuestro estudio, los neonatos que requirieron tratamiento quirúrgico tuvieron menor porcentaje de eosinófilos al ingreso y al momento del diagnóstico de ECN en comparación con los de tratamiento médico, 1.3 % vs 0.45 %, $p= 0.034$ y 2.0% vs 0.05 %, $p= 0.045$ respectivamente. Esto sugiere la importancia de una función reparadora adecuada mediada por estos leucocitos, tal como observó Garg et al., (2021), al reportar eosinopenia en neonatos con ECN fulminante y reconocer que la cuenta baja de eosinófilos al ingreso parece correlacionarse con peor pronóstico.

Nuestros hallazgos fueron consistentes con lo reportado por Yu et al., (2022) eosinófilos en sangre menores en grupo de tratamiento quirúrgico vs grupo de tratamiento médico. ($0.08 \times 10^9/L \pm 0.19$ vs. $0.48 \times 10^9/L \pm 0.60$) <0.001 .

En los primeros días tras el inicio de la ECN, los eosinófilos migran al intestino lesionado, donde se activan y producen citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , que pueden agravar la lesión intestinal. Sin embargo, también se ha demostrado que los eosinófilos desempeñan un papel crucial en la resolución de la inflamación y la reparación del tejido en diversas condiciones, lo que sugiere que un desequilibrio en su función podría estar involucrado en la patogénesis de la ECN (Tan et al., (1993); Maheshwari et al., (2012); Pantalone et al., (2021).

La eosinopenia observada en los neonatos con ECN grave podría reflejar un déficit en la respuesta inmune reparadora, lo que se traduce en un peor pronóstico y una mayor necesidad de intervención quirúrgica. Niño sugiere que la disminución de la cuenta de eosinófilos pudiera estar relacionada con la intensidad del daño, con poco tiempo para generar una respuesta inflamatoria y por tanto, el desarrollo de una necrosis grave. (Niño et al., 2016).

Un estudio realizado por Gordon y Clark (2011) investigó la posible relación de la cifra de eosinófilos con la mortalidad por ECN. Los autores agruparon a neonatos según la proporción de eosinófilos en una definición arbitraria de ECN sin eosinofilia sistémica ($<10\%$) 3,470 neonatos y ECN con eosinofilia sistémica ($>10\%$) con 342 neonatos. Encontraron que la mortalidad fue más alta en el grupo con $<10\%$ de eosinófilos (17% vs. 13%, $p=0.04$). Postulan que en los neonatos con eosinófilos $>10\%$ es posible que se incluyan pacientes con enterocolitis alérgica, cuya evolución es más benigna. Sin embargo, no analizaron la evolución en relación con las cuentas de eosinófilos disminuidas y sugieren que pueda haber subdiagnóstico de enterocolitis alérgica al concursar con ECN. Por lo anterior, en nuestro estudio se consideraron y descartaron otras posibles variables que pudieran afectar los niveles de eosinófilos.

Es difícil precisar en qué momento de la fisiopatología de la ECN se altera la cifra de eosinófilos, por lo que sería importante, en futuros trabajos de investigación, correlacionar varias mediciones de eosinófilos sanguíneos, ya que en nuestro estudio solo se midieron al ingreso y al diagnóstico de ECN.

Los eosinófilos son conocidos por su participación en la defensa contra infecciones parasitarias y en las respuestas alérgicas, pero también desempeñan un papel importante en la inflamación y la reparación tisular en el intestino (Lopetuso et al., (2012); Yu et al., (2022)., lo que sugiere un papel crítico de estos en la respuesta inflamatoria y en la reparación del daño intestinal.

Juul et al., (2004), enfatizan una respuesta eosinofílica sobre todo en neonatos menores a 27 SDG, ya que en el grupo de 30 a 34 SEG la respuesta fue menos intensa (promedio 0.3×10^3 cel/L). En particu-

lar, los episodios más severos se asociaron con mayor eosinofilia. Opuestamente, en nuestro estudio sólo tuvimos dos neonatos menores a 27 SDG (uno de 25 y otro 26) ambos con eosinopenia al diagnóstico (0 y 0.1×10^3 cel/L), ambos con tratamiento quirúrgico, uno falleció y mantuvo niveles de cero eosinófilos. Aunque estos pacientes no apoyan eosinofilia en menores de 27 SDG, es necesario tener más estudios con un mayor tamaño de muestra para corroborar o incluso valorar el papel de la eosinopenia en la evolución de los pacientes con ECN en prematuridad extrema.

Una limitación de este estudio es su diseño retrospectivo y la falta de análisis longitudinal de los recuentos de eosinófilos durante el curso de la enfermedad. Heeg y Goldrath (2023), además complementa que sería valioso realizar estudios que evalúen no solo las cuentas celulares, sino también la función de los eosinófilos en términos de su capacidad para producir citocinas antiinflamatorias para promover la reparación de la mucosa intestinal.

La interleucina IL-33 es una citocina que regula la activación y migración de eosinófilos al sitio de la inflamación. Promueve la reparación de la mucosa intestinal y facilita la respuesta inmune frente al daño isquémico (Lopetuso et al., 2012). En nuestro estudio, observamos que los pacientes con niveles más bajos de eosinófilos y una respuesta inflamatoria más débil también presentaban características clínicas de mayor gravedad. Esto apoya la recomendación de Heeg y Goldrath (2023) de ampliar las mediciones de marcadores a citocinas como IL-33 con técnicas como citometría de flujo o perfiles transcriptómicos.

Yu et al., (2022) aparte de eosinopenia, encontró que el nivel de procalcitonina (PCT) era una indicación quirúrgica independiente para los neonatos con ECN, OR ajustado: 167,1, IC 95%, 3,585-7.788, $p = 0,009$ para la ECN.

En conclusión, nuestros resultados refuerzan la hipótesis de que los eosinófilos tienen un papel relevante en la respuesta inflamatoria y en la reparación del daño intestinal en la ECN. Los neonatos que requirieron tratamiento quirúrgico presentaron menor porcentaje de eosinófilos al ingreso y al diagnóstico. A medida que avanzamos en la comprensión de la función de los eosinófilos en la ECN será crucial realizar estudios adicionales que exploren los mecanismos subyacentes, como la interacción de las células inmunológicas, el papel de IL-33, la procalcitonina, el estrés oxidativo y la apoptosis. Estos estudios podrían validar el recuento de eosinófilos como biomarcador predictivo en esta enfermedad compleja y abrir nuevas vías para intervenciones terapéuticas más oportunas.

5. Conclusiones

Aunque sigue siendo controversial el papel de los eosinófilos en la patogenia y curso de la ECN, los neonatos con ECN sometidos a tratamiento quirúrgico mostraron una disminución significativa en los niveles de eosinófilos tanto al ingreso a la UCIN como al diagnóstico de ECN, lo que sugiere una posible asociación entre la gravedad de la enfermedad y la respuesta inmunológica. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales para entender mejor los mecanismos subyacentes y validar estos hallazgos en poblaciones más amplias.

Referencias

- Bracho-Blanchet, E., Torrecilla-Navarrete, M. E., Zalles-Vidal, C., Ibarra-Ríos, D., Fernández-Portilla, E., Dávila-Pérez, R. (2015). Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante. *Cirugía y Cirujanos*, 83(4), 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.02.002>
- Campos-Martinez, A. M., Expósito-Herrera, J., Gonzalez-Bolívar, M., Fernández-Marin, E., & Uberos, J. (2022). Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Frontiers In Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.874976>
- Garg, P. M., O'Connor, A., Ansari, M. A. Y., Vu, B., Hobart, H., Paschal, J. L., Multani, H., Josephson, C. D., Okhomina, V. (2021). Hematological predictors of mortality in neonates with fulminant necrotizing enterocolitis. *Journal Of Perinatology*, 41(5), 1110-1121. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01044-3>
- Gordon, P. V., Clark, R. (2011). In response to the case report of allergic enterocolitis in a preterm neonate: how prevalent is systemic eosinophilia with NEC? *Journal Of Perinatology*, 31(4), 297-298. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.192>
- Heeg, M., & Goldrath, A. W. (2023). Insights into phenotypic and functional CD8+ TRM heterogeneity. *Immunological Reviews*, 316(1), 8-22. <https://doi.org/10.1111/imr.13218>
- Joy, A. P., Murali, A. B., Joshi, M. A., & Parambil, J. C. (2020). Absolute eosinophil count as a diagnostic and prognostic marker compared to C- reactive protein and Procalcitonin in patients with sepsis. *Clinical Epidemiology And Global Health*, 8(2), 632-636. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.12.017>
- Juul, S. E., Haynes, J. W., McPherson, R. J. (2004). Evaluation of Eosinophilia in Hospitalized Preterm Infants. *Journal Of Perinatology*, 25(3), 182-188. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211226>
- Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pizarro, T. T. (2012). Emerging role of the interleukin (IL)-33/ST2 axis in gut mucosal wound healing and fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-18>
- Lutfi, S., Mahmah, M., AlBuraki, W., Salama, H., Rahman, S. (2012). The value of blood eosinophils count in infants with feeding intolerance in the neonatal intensive care setting. *Journal Of Neonatal-perinatal Medicine*, 5(1), 17-23. <https://doi.org/10.3233/npm-2012-52711>
- Maheshwari, A. (2015). Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clinics In Perinatology*, 42(3), 567-585. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.014>
- Niño, D. F., Sodhi, C. P., Hackam, D. J. (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(10), 590-600. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>

- Pantalone, J. M., Liu, S., Olaloye, O. O., Prochaska, E. C., Yanowitz, T., Riley, M. M., Buland, J. R., Brozanski, B. S., Good, M., Konnikova, L. (2021). Gestational Age-Specific Complete Blood Count Signatures in Necrotizing Enterocolitis. *Frontiers In Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.604899>
- Samuels, N., Van de Graaf, R. A., De Jonge, R. C. J., Reiss, I. K. M., Vermeulen, M. J. (2017). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>
- Song, R., Subbarao, G. C., & Maheshwari, A. (2012b). Haematological abnormalities in neonatal necrotizing enterocolitis. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(sup4), 14-17. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.715005>
- Su, Y., Xu, R., Guo, L., Chen, X., Han, W., Ma, J., Liang, J., Hao, L., & Ren, C. (2023). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis. *Frontiers In Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1079894>
- Tan, X., Hsueh, W., Gonzalez-Crussi, F. (1993). Cellular localization of tumor necrosis factor (TNF)-alpha transcripts in normal bowel and in necrotizing enterocolitis. TNF gene expression by Paneth cells, intestinal eosinophils, and macrophages. *The American Journal of Pathology*, 142(6), 1858-1865.
- Wahidi, L. S., Sherman, J., Miller, M. M., Zaghouni, H., Sherman, M. P. (2015). Early Persistent Blood Eosinophilia in Necrotizing Enterocolitis Is a Predictor of Late Complications. *Neonatology*, 108(2), 137-142. <https://doi.org/10.1159/000431305>
- Walsh, M. C., Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, 33(1), 179-201.
- Yu, L., Liu, C., Du, Q., Ma, L. (2022). Predictive Factors for Surgical Intervention in Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Retrospective Study. *Frontiers In Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.889321>