



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIO DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**  
**SERVICIO DE PEDIATRÍA.**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON**  
**ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIEN NACIDOS**  
**PRETÉRMINO MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A**  
**DRA. FADUA ROSBITH CRUZ VILCHIS**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. JOSÉ MANUEL ORTEGA CRUZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

**Ciudad de México, Julio 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS



---

Dra. Verónica Firó Reyes  
Jefa Interina del servicio de Pediatría



---

Dr. José Manuel Ortega Cruz  
Jefe de la Unidad de Neonatología  
Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de esta etapa de mi formación médica, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres Fredman y Alicia por brindarme su apoyo, por su comprensión y por animarme a seguir adelante en momentos difíciles.

Al Dr. José Manuel Ortega Cruz, por su ayuda y guía en la elaboración del proyecto.

A la Dra. Roxana Huerta por su apoyo en la realización de este trabajo.

A mis maestros del Hospital General de México por sus enseñanzas y sabiduría.

A mis compañeros de generación, porque siempre aprendemos de todos.

Gracias....

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN   | 5  |
| ANTECEDENTES                                    | 6  |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                      | 10 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN                       | 10 |
| JUSTIFICACIÓN                                   | 11 |
| HIPOTESIS                                       | 11 |
| OBJETIVOS                                       | 12 |
| METODOLOGÍA                                     | 12 |
| TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO                       | 12 |
| POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA                | 13 |
| CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN | 13 |
| TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES    | 14 |
| PROCEDIMIENTO                                   | 16 |
| FLUJOGRAMA                                      | 17 |
| ANALISIS ESTADÍSTICO                            | 18 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES                       | 18 |
| ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD                  | 19 |
| RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS                      | 19 |
| RECURSOS DISPONIBLES                            | 20 |
| RECURSOS NECESARIOS                             | 20 |
| RESULTADOS                                      | 21 |
| DISCUSIÓN                                       | 27 |
| CONCLUSIÓN                                      | 28 |
| REFERENCIAS                                     | 28 |
| ANEXOS  | 31 |

## “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN”

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La enterocolitis necrotizante (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer. Los principales factores que se cree que están involucrados en la patogénesis de ECN son: Estado relativamente hiperreactivo de intestino prematuro, alimentación enteral y microflora intestinal.

El más consistente e importante factor de riesgo de ECN es la inmadurez intestinal. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de ECN debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. La alimentación enteral es el segundo factor de riesgo más importante de ECN, ya que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado.

**OBJETIVO:** Determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados con ECN en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación.

**METODOLOGÍA:** Estudio Descriptivo, Observacional, Analítico, Transversal, y Retrospectivo, caracterizado por la recolección de información en las historias clínicas de los pacientes neonatos con diagnóstico de ECN en el servicio de neonatología del Hospital General de México; Se revisarán los expedientes de pacientes pretérmino menores de 34 semanas de gestación que desarrollaron ECN y los que no desarrollaron ECN.

Las variables a medir serían: edad gestacional, APGAR al minuto y a los cinco minutos, peso al nacimiento, sufrimiento fetal agudo, sepsis neonatal, alimentación de inicio, control prenatal, corioamnioititis.

**Palabras clave:** Enterocolitis necrotizante, inmadurez intestinal, alimentación enteral, recién nacidos pretérmino, muy bajo peso al nacer.

## **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN “**

### **1. ANTECEDENTES**

La enterocolitis necrotizante (ECN) se define como un proceso inflamatorio intestinal agudo que se produce fundamentalmente en neonatos con bajo peso nacer; caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa gastrointestinal, que puede conducir a perforación y peritonitis. Es considerado como la catástrofe gastrointestinal más urgente en prematuros de bajo peso al nacimiento. La (ECN) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer.<sup>1,2,3</sup>

Se reporta una incidencia de 5-15%. La patogénesis es multifactorial y aún no está claramente definida. En estadios iniciales, la ECN es difícil de diagnosticar, ya que los síntomas son inespecíficos. Un 20-40% de los casos requiere cirugía. A pesar de avances en los cuidados del prematuro con muy bajo peso, la mortalidad continúa siendo elevada y varía de 20 a 50%, dependiendo de la severidad de la ECN y la edad gestacional del neonato.<sup>4,5</sup>

La incidencia reportada de ECN es de uno por 1,000 nacidos vivos. Afecta predominantemente al prematuro con muy bajo peso y solamente el 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o casi a término. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de ECN tienen menos de 32 semanas de gestación; ocurre en el 11-15% de los que pesan menos de 1,000 gramos y en el 4-5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 g. Varios investigadores reportan que existe variación en la incidencia de la ECN entre diferentes países y en un mismo país debido a las características de la población, diferencias en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de probióticos.<sup>5</sup>

Patogénesis: Los principales factores que se cree que están involucrados en la patogénesis de ECN son: Estado relativamente hiperreactivo de intestino prematuro, alimentación enteral y microflora intestinal. Las investigaciones se han centrado en identificar las diferencias entre el intestino prematuro y el de término. Estos estudios han mostrado diferencias significativas

en la colonización bacteriana, perfusión microcirculatoria y la madurez del sistema inmune innato del intestino. <sup>4</sup>

**Inmadurez intestinal.** El más consistente e importante factor de riesgo de ECN es la inmadurez intestinal. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de ECN debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, merma de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. En el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped (barrera física) y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) están alteradas. La permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia bacteriana e incrementa la permeabilidad de la mucosa; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de ECN. <sup>4,5</sup>

**Microbiota intestinal.** Otro factor de riesgo importante es la microbiota intestinal. El hecho de que la ECN típicamente se desarrolle después de una extensa colonización del tracto gastrointestinal y que la terapia probiótica pueda prevenir el desarrollo de esta enfermedad soporta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. Cabe señalar que la mayoría de los casos de ECN están asociados con más de un microorganismo patógeno. Por otra parte, se reporta que la sepsis nosocomial es un factor de riesgo para ECN, ya que en el 30% de los casos los hemocultivos son positivos a bacterias Gram negativas o Gram positivas. <sup>4,5,6</sup>

**Alimentación enteral.** La alimentación enteral es el segundo factor de riesgo más importante de ECN, ya que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado; ocasionalmente ocurre en neonatos que nunca han sido alimentados.

Los mecanismos propuestos por los cuales la alimentación incrementa el riesgo de ECN incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 5) activación de la respuesta inflamatoria. El ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal,



altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana.<sup>5</sup>

El tiempo óptimo de inicio y progresión de la alimentación enteral permanece como un área con falta de fuerte evidencia científica, lo que resulta en la gran variedad de protocolos de alimentación que existen en diferentes unidades neonatales. Sisk y colaboradores afirman que el inicio temprano de la alimentación enteral (1-4 días) disminuye el riesgo de ECN, Mientras que Morgan y su grupo, en una revisión Cochrane de cinco estudios aleatorizados controlados (600 prematuros con peso < 1,500 g) reportan que no existe evidencia de que el inicio temprano (< 4 días) o el retraso en el progreso de la alimentación enteral (> 5-7 días) aumenten el riesgo de ECN pero al aumentar la duración de la nutrición parenteral total (NPT) incrementa el riesgo de complicaciones metabólicas y sepsis.<sup>5</sup>

### **Factores de riesgo prenatales**

Consumo de cocaína en el embarazo: la cocaína puede causar hipoxia prenatal generalizada dependiente de su efecto alfa adrenérgico, con gran vasoconstricción que puede llevar a isquemia intestinal selectiva sin mecanismo autorregulador, favoreciendo el desarrollo de ECN. Otros: se han implicado otros factores como el síndrome hipertensivo asociado al embarazo, uso de antibióticos previos al parto, embarazo múltiple, corioamnionitis, Desprendimiento prematuro de placenta y el uso de indometacina para tocolisis.<sup>7</sup>

### **Gestión y tratamiento**

El pilar principal para el tratamiento de ECN sigue siendo la interrupción de los alimentos enterales, el inicio de antibióticos de amplio espectro, la descompresión intestinal y las terapias de apoyo para la hidratación, la nutrición, la perfusión y las anomalías electrolíticas. La elección de antibióticos de amplio espectro puede variar según las instituciones, y el régimen antimicrobiano óptimo sigue siendo muy debatido en la actualidad. En general, se acepta un régimen dirigido a bacterias Gram-positivas y flora intestinal (por ejemplo, Gram-negativos y anaerobios).<sup>8,9</sup>

Hay muchas teorías y estudios que se han hecho con respecto a las técnicas de alimentación y sus efectos en la prevención de ECN. Aunque no existe un consenso único, los intensivistas neonatales están de acuerdo en que administrar la leche materna (materna o de donante) es la estrategia más efectiva de prevención del ECN. Algunos de los factores protectores percibidos son L-arginina, nitrato / nitrito, L-glutamina, lactoferrina y

oligosacáridos. Una revisión Cochrane de 2008 evaluó los efectos de la alimentación con fórmula versus el uso de leche materna de donantes en recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.<sup>10</sup>

Se analizaron ocho estudios para determinar el impacto en el crecimiento y el desarrollo, con resultados secundarios de la muerte neonatal, el desarrollo de ECN, la incidencia de infección, la intolerancia alimentaria y el tiempo de consecución de alimentos enterales completos. En total, se incluyeron más de 1000 bebés y la mayoría tenían menos de 32 semanas o menos de 1800 gramos. Este metanálisis concluyó que la alimentación con fórmula aumenta el crecimiento a corto plazo, pero se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ECN en comparación con los bebés que recibieron leche de donantes<sup>11,12</sup>. Otro meta-análisis evaluó 7 estudios de las décadas de 1970 a 1980 y encontró hallazgos similares con la leche de donantes con un menor riesgo de ECN. Sin embargo, estos estudios no abordan el efecto de la fortificación de la leche materna del donante y sus efectos potenciales.<sup>13,14</sup>

La leche materna contiene agentes protectores como IgA, factor de crecimiento epidérmico, PAF acetilhidrolasa (enzima que inactiva el PAF, mediador importante en la cascada de la enfermedad), elementos prebióticos y citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) 10, que se combinan para proteger la mucosa gastrointestinal. Está ampliamente demostrado que los RN alimentados con leche materna exclusiva tienen 6 a 10 veces menos riesgo de ECN que los alimentados con leche de fórmula y si la dieta es mixta, 3,5 veces menos. La incidencia de ECN es también menor en RN alimentados con leche de madre donada.<sup>15</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Aun no se ha concluido cuales son los factores específicos que condicionan enterocolitis necrotizante, sin embargo en la mayoría de los estudios previos han predominado la prematurez principalmente en menores de 34 semanas de gestación y peso muy bajo al nacer principalmente menor de 1500 gramos; de lo que se desprende una serie de factores que influyen en estos pacientes.

Llama la atención que pese a la gran cantidad de nacimientos por año en el Hospital General de México, y de los cuales hay un importante porcentaje de recién nacidos que ingresan a la UCIN no se cuente con un programa preventivo, así como de seguimiento para los pacientes que cuenten con factores de riesgo para desarrollar enterocolitis necrotizante; a sabiendas de los grandes beneficios de la alimentación materna exclusiva y como parte fundamental en la prevención de ECN conllevaría a la disminución de la incidencia y mortalidad por ECN.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados con enterocolitis necrotizante en los recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación?

## JUSTIFICACIÓN

La enterocolitis necrotizante se define como un proceso inflamatorio intestinal agudo que se produce, fundamentalmente, en neonatos con bajo peso al nacer; caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa gastrointestinal, que puede conducir a perforación y peritonitis. Considerada como la catástrofe gastrointestinal más urgente en prematuros de bajo peso al nacimiento.

La enterocolitis necrotizante se encuentra entre las enfermedades neonatales más comunes devastadoras y difíciles de erradicar. Es una de las causas más comunes de morbimortalidad de las unidades de cuidados intensivos neonatales. La incidencia de la ECN (enterocolitis Necrotizante), está inversamente proporcional a la edad gestacional del recién nacido, afecta el 1% al 8% de todos los recién nacidos admitidos a la UCIN y tiene un índice de mortalidad del 10% al 50%. ECN representa al menos 1,000 muertes cada año en los Estados Unidos. Es una enfermedad costosa que representa casi el 20% de los gastos anuales de la UCIN. Los sobrevivientes con Enterocolitis Necrotizante que requieren una intervención quirúrgica con frecuencia permanecen en la unidad de cuidados intensivos neonatales más de 90 días y son entre los que se encuentran de tener más probabilidades de permanecer por más de 6 meses. La finalidad de este estudio es conocer e identificarlos principales factores de riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; esto nos permitirá implementar medidas preventivas, y con ello modificar abordaje y evitar complicaciones. Este estudio puede servir de antecedente para desarrollar guías de diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos prematuros nacidos en nuestra unidad.

## HIPÓTESIS

« La Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” está asociada a múltiples factores entre los más importantes se encuentran la prematuridad, inicio de alimentación enteral en base a sucedáneos de la leche, y ayuno prolongado»

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar cuáles son los principales factores de riesgo asociados con enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México durante el periodo de Enero-Diciembre 2017.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los principales factores de Riesgo maternos asociados con el desarrollo de ECN en la población en estudio.
- Identificar los principales factores de Riesgo neonatales asociados con el desarrollo de ECN en la población en estudio.
- Establecer características de la alimentación enteral que condicionen el desarrollo de ECN en la población en estudio.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño de estudio**

Es un estudio Descriptivo, Observacional, Analítico, Transversal y Retrospectivo.

La recolección de la información se realizará a través de la revisión de expedientes de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y con diagnóstico de Enterocolitis, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital.

## **Población y tamaño de la muestra**

Recién nacidos menores de 34 semanas de gestación con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante nacidos en el Hospital General de México en el periodo Enero-Diciembre 2017 hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Se revisaron 193 expedientes, que corresponden al número de recién nacidos que ingresaron al servicio de UCIN durante el periodo de estudio.

Se calculó el tamaño de muestra considerando que la presencia de una edad gestacional menor a 29 semanas aumenta el riesgo (OR 4.5) de presentar enterocolitis necrotizante de acuerdo a lo reportado por Roze et al, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico 80%.

Se realizó el cálculo con el programa estadístico EpiInfo v.3.1.5, obteniendo un total de 70 pacientes, de los cuales 35 menores de 29 semanas de gestación y 35 mayores de 29 SDG.

## **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

Inclusión:

- Recién Nacidos Pretérmino menores de 34 semanas de Gestación
- Paciente nacidos en el Hospital General de México
- Recién Nacidos menores de 2500 gramos
- Inicio de alimentación después de 72 horas

Exclusión:

- Malformaciones congénitas incompatibles con la vida.
- Malformaciones congénitas de tubo digestivo
- Recién nacidos a término.
- Falta de Historia Clínica o información incompleta.

Eliminación:

No requiere de criterios de eliminación ya que la información se obtendrá de expedientes

| <b>Variable</b>                | <b>Definición conceptual</b>   | <b>Unidad de Medición</b>                                   | <b>Tipo de variable</b> | <b>Codificación</b> |
|--------------------------------|--|---|-------------------------|---------------------|
| <b>EDAD GESTACIONAL</b>        | Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación                           | SEMANAS DE GESTACIÓN  | DISCONTINUA             | NO APLICA           |
| <b>APGAR AL MINUTO</b>         | Examen clínico que evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento  | 1-10  | CONTINUA                | NO APLICA           |
| <b>APGAR A LOS 5 MINUTOS</b>   | Examen clínico que evalúa el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación | 1-10  | CONTINUA                | NO APLICA           |
| <b>PESO AL NACIMIENTO</b>      | Peso de un neonato inmediatamente después de su nacimiento   | GRAMOS  | CONTINUA                | NO APLICA           |
| <b>SUFRIMIENTO FETAL AGUDO</b> | Estado que condiciona disminución de aporte de oxígeno al feto intrauterino  | GASOMETRÍA DE CORDON UMBILICAL, REGISTRO TOCOCARDIO GRAFICO | NOMINAL                 | NO APLICA           |
| <b>SEPSIS NEONATAL</b>         | Síndrome clínico   | HEMOCULTIVO REACTANTES ,                                    | NOMINAL                 | NO APLICA           |



|                               |  |  |         |               |
|-------------------------------|--|--|---------|---------------|
|                               | caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, en presencia o como resultado de infección sospechada o que se confirma al aislarse en el hemocultivo, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. | DATOS DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA  |         |               |
| <b>ALIMENTACION DE INICIO</b> | Administración de sucedáneo de la leche de inicio en el recién nacido.   | DIA DE INICIO<br>VOLUMEN (MILITROS)<br>TIPO DE SUCEDANEO:<br>-LECHE HUMANA<br>-FORMULA ESPECIAL PARA PREMATURO | NOMINAL | NO APLICA     |
| <b>CONTROL PRENATAL</b>       | Conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbimortalidad materna y perinatal  | NUMERO DE CONSULTAS ( MAYOR DE 5 )   | NOMINAL | 0: NO<br>1:SI |
| <b>CORIAMNIOITIS</b>          | Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente   | CRITERIOS DE GIBBS   | NOMINAL | 0: NO<br>1:SI |



## **Procedimiento**

Se solicitarán los expedientes clínicos de pacientes nacidos en el periodo comprendido de Enero a Diciembre 2017, de los cuales se seleccionarán pacientes quienes desarrollaron enterocolitis necrotizante.

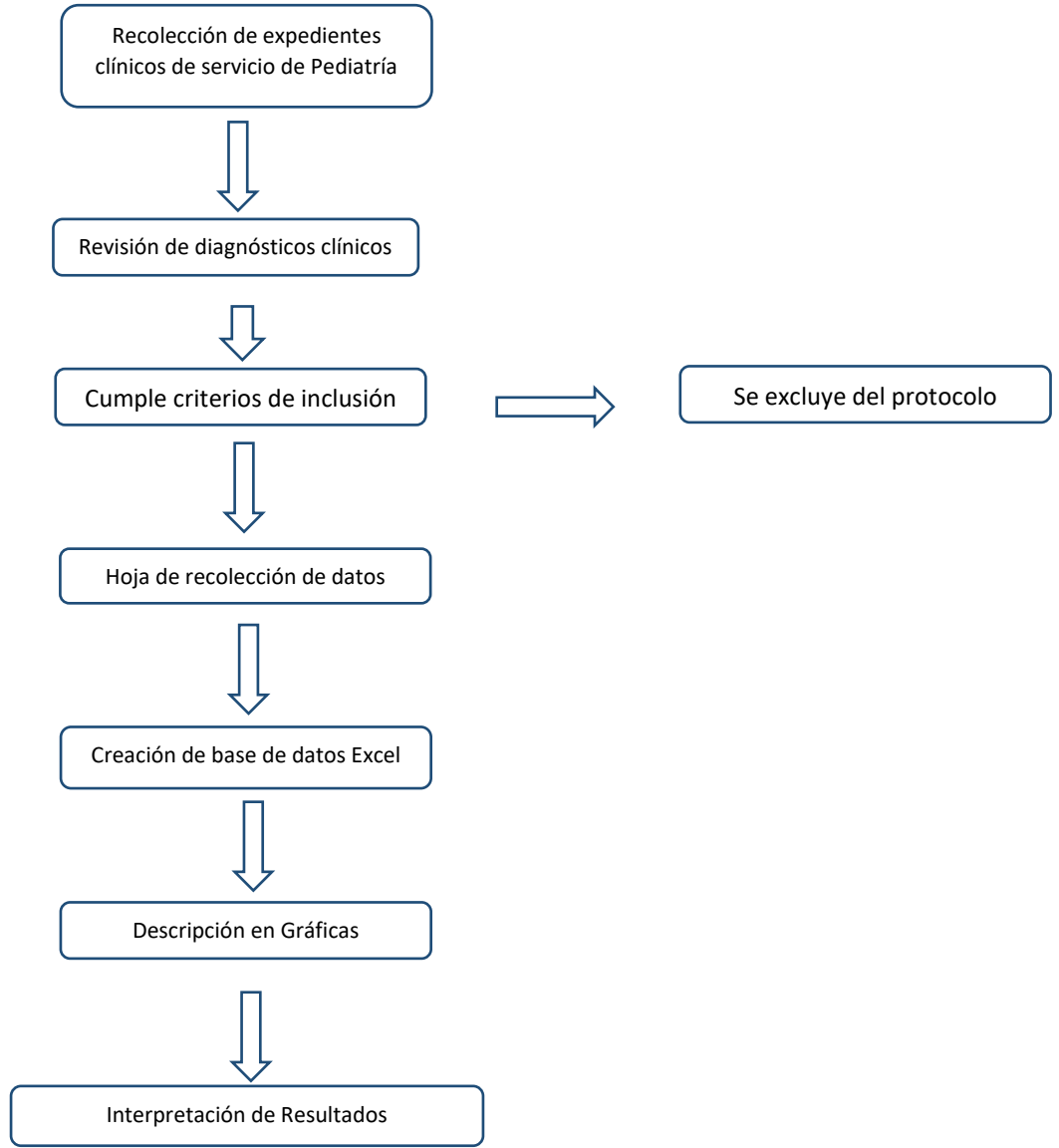
Los Casos que se estudiarán son: recién nacidos con datos de ECN grado Ilo mayor según la clasificación de Bell modificada (I: distensión abdominal, residuo gástrico, sangre oculta en heces; IIA: neumatosis focal, sangre macroscópica en heces; IIB: acidosis metabólica, trombocitopenia, neumatosis extensa, gas en porta, ascitis temprana; IIIA: acidosis respiratoria y metabólica, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, ascitis prominente; IIIB: choque y neumoperitoneo.

Se recolectarán los datos clínicos del expediente de cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión; las variables que se analizarán son las siguientes: Edad Gestacional (En base a la última fecha de menstruación), APGAR (al primer minuto y a los cinco minutos), peso al nacimiento medido en gramos, tomando como límite menor de 2500 gramos; Datos de sufrimiento fetal agudo, los cuales se obtendrán a través de los resultados de gasometría de cordón umbilical y registro tococardiográfico, sepsis neonatal la cual se determinará por presencia de hemocultivos positivos (con desarrollo de bacterias), así como datos de respuesta inflamatoria sistémica. Otra variable analizada será la alimentación de inicio, registrando el tipo de fórmula o bien leche humana administrada, así como el día que inició dicha alimentación posterior a su nacimiento.

En cuanto a factores maternos se registrará si las madres de los pacientes llevaron control prenatal, tomando en cuenta una cantidad mínima de cinco consultas durante el embarazo.

Por último presencia de corioamniotitis, tomando en cuenta los criterios de Gibbs: fiebre materna, taquicardia materna mayor de 100 latidos por minuto, flujo vaginal purulento, dolor en fondo uterino y leucocitosis mayor de 15,000/mm<sup>3</sup>. Dichos datos se registrarán en base de datos del programa Excel para posteriormente analizar los resultados obtenidos.

Flujograma:



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo estadística descriptiva usando métodos gráficos para cada variable abordada. De cubrir el tamaño de muestra se realizará análisis de correlación con base en las semanas de gestación (menor a 29 semanas de gestación y mayor a 29 semanas de gestación) por medio de una prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y una U de Mann Whitney para cuantitativas.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Fechas<br>Actividad                              | Marzo 2018 | Abril 2018 | Mayo-Junio<br>2018 | Junio 2018 |
|--|------------|------------|--------------------|------------|
| Redacción del protocolo                          |            |            |                    |            |
| Evaluación y correcciones a comité retrospectivo |            |            |                    |            |
| Recolección de datos                             |            |            |                    |            |
| Análisis Estadístico                             |            |            |                    |            |
| Presentación de Resultados                       |            |            |                    |            |

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo a:

Código de Núremberg (1947), el código protege la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destaco su consentimiento voluntario para la investigación y prohíbe la investigación en seres humanos en aquellos casos en donde se supone a priori que ocurrirán daños irreversibles o la muerte del sujeto de experimentación.

Declaración Universal de los Derechos Humanos, donde dicta que nadie será sometido a tortura ni penas o tratos crueles, inhumanos degradantes, en particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos.

Código de Helsinki (1964), formulada por la Asociación Médica Mundial, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales, la cual con su revisión del años 2000, establece pautas éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

Se considera el presente con riesgo mínimo ya que al ser un estudio retrospectivo, se hace uso de historias clínicas, no siendo necesario el consentimiento informado. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado de la especialidad en Pediatría de la Dra. Fadia Rosbith Cruz Vilchis. Al determinar los principales factores presentados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de México se podrán establecer medidas preventivas, con énfasis en el manejo de pacientes pretérmino con factores de riesgo para enterocolitis necrotizante, así como proveer de datos preelminares para estudios futuros.

## **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

### Humanos

Médicos Neonatólogos, investigador responsable.

### Materiales

Expedientes clínicos pertenecientes al servicio de Pediatría.

Financieros: Ninguno.

## **RECURSOS NECESARIOS**

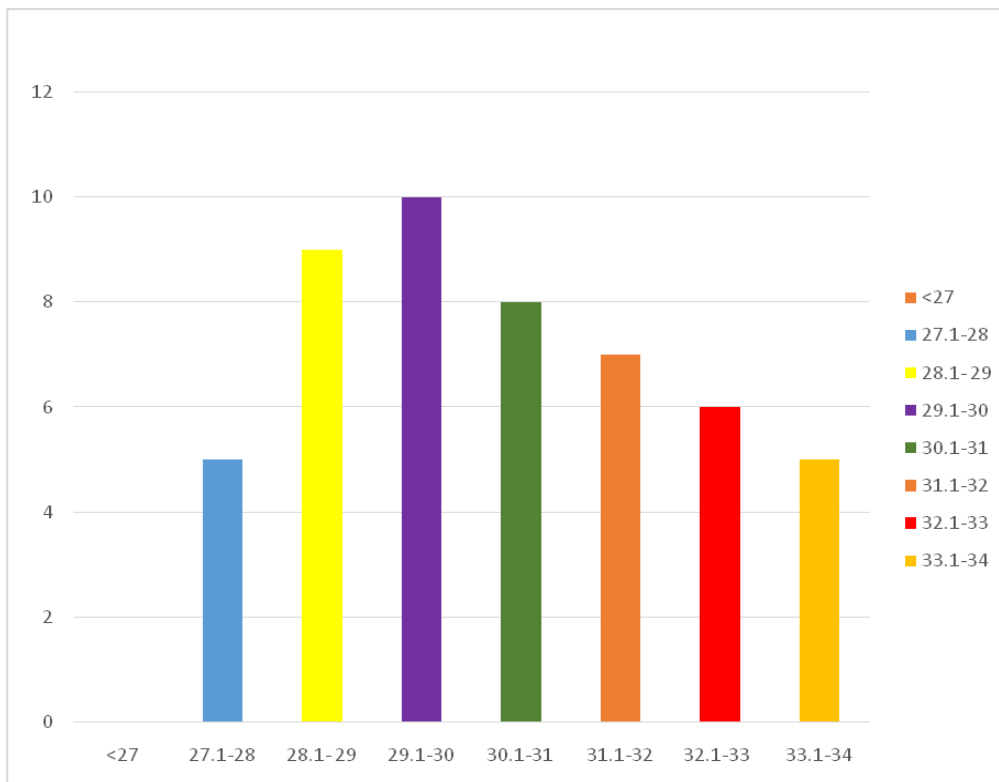
Se requirió de autorización para poder tener acceso a revisión de los expedientes del Hospital General de México.

## RESULTADOS

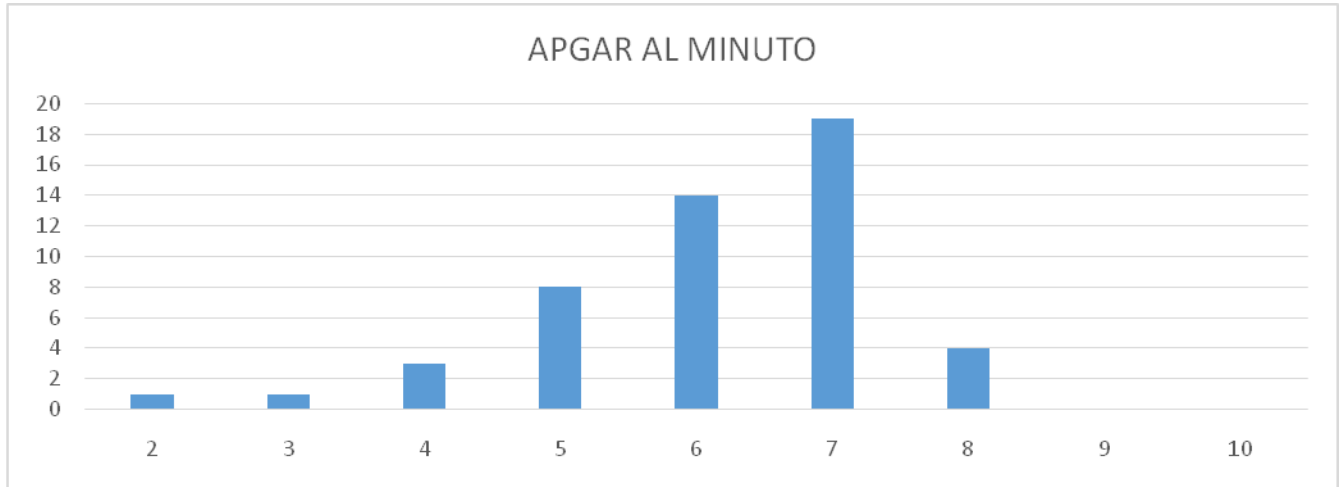
Se presentan los resultados del protocolo de investigación titulado:” Factores de Riesgo asociados con enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación”.

Se describen los datos y se representaron en gráficos para expresar los valores encontrados. Se incluyeron a 50 pacientes en el periodo comprendido de Enero- Diciembre de 2017, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión expuestos. De los cuales 36 pacientes eran mayores de 29 semanas de gestación y 14 pacientes menores de 29 semanas de gestación, no se logró reunir la muestra calculada, ya que estos últimos presentaron malformaciones asociadas o bien se murieron durante su estancia. Por lo anterior no fue posible realizar análisis de correlación y realizamos estadística descriptiva.

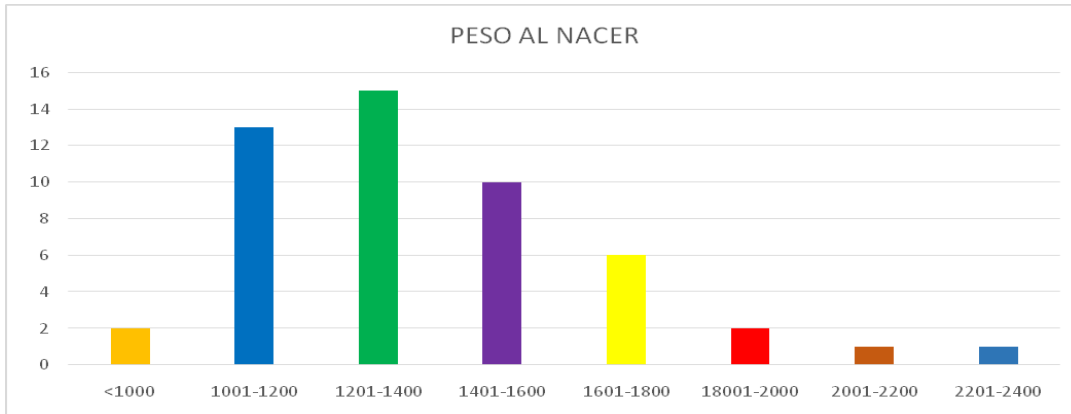
### EDAD GESTACIONAL



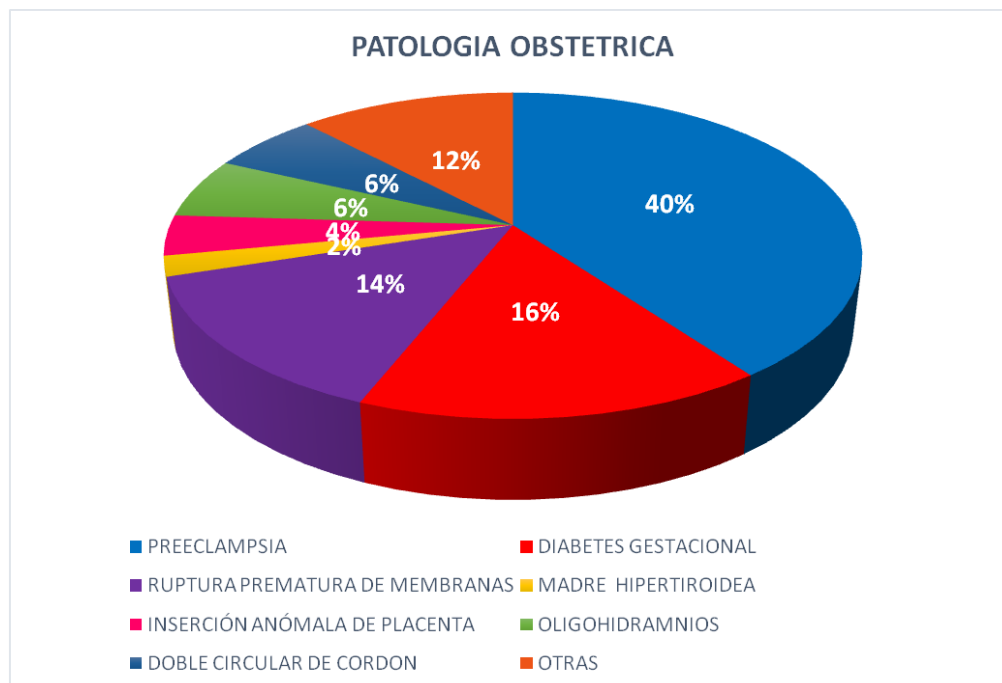
De la muestra (50 pacientes) se identificó que la mayor parte se encontró en el rango de 29.1 semanas de gestación (SDG) a 30 SDG. Siguiendo el rango de 28.1SDG a 29 SDG.



Se observó que el APGAR al minuto predominante fue de 7, sin embargo pese a un número menor, llama la atención presencia de APGAR tan bajos. Con recuperación a los 5 minutos en su mayoría alcanzando en promedio APGAR de 8.

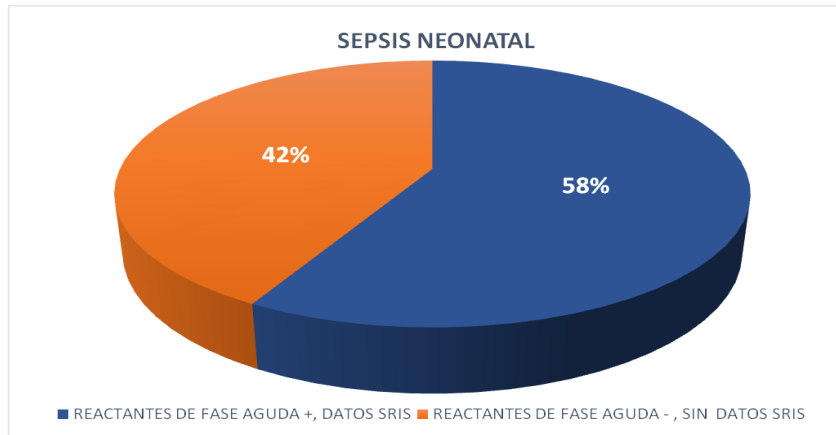


A continuación se grafica el peso al nacer, expresado en gramos, en donde se observa como predomina el peso muy bajo al nacimiento, siendo este por debajo de los 1500 gramos, sin descartar que, en minoría pero presente, también nacieron pacientes con peso extremadamente bajo.

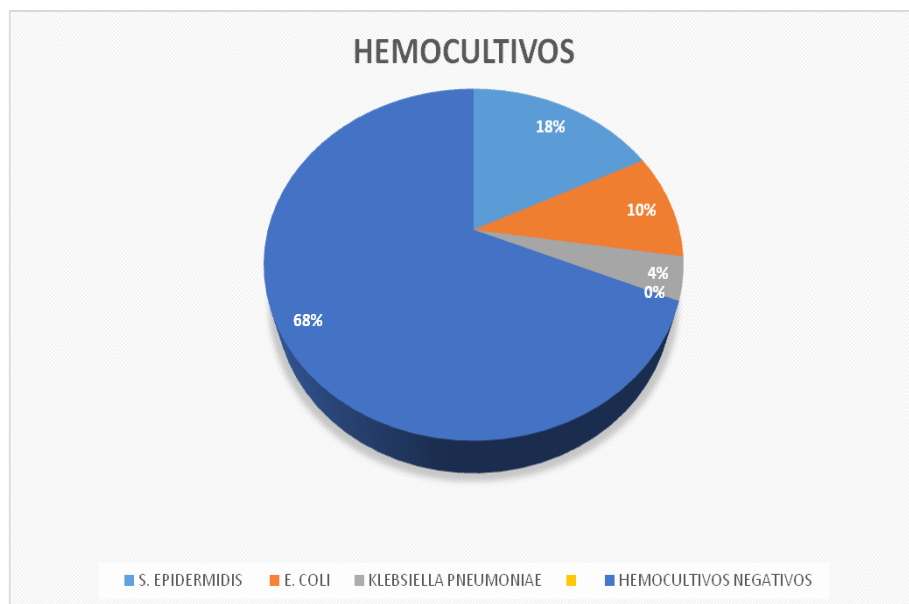


Durante la revisión de los datos obtenidos, se encontraron patologías obstétricas que en su caso condicionaban la indicación de resolución del embarazo vía abdominal, siendo las expresadas en la gráfica de pastel las predominantes, de las cuales quien obtuvo el mayor porcentaje fue la Preeclampsia.

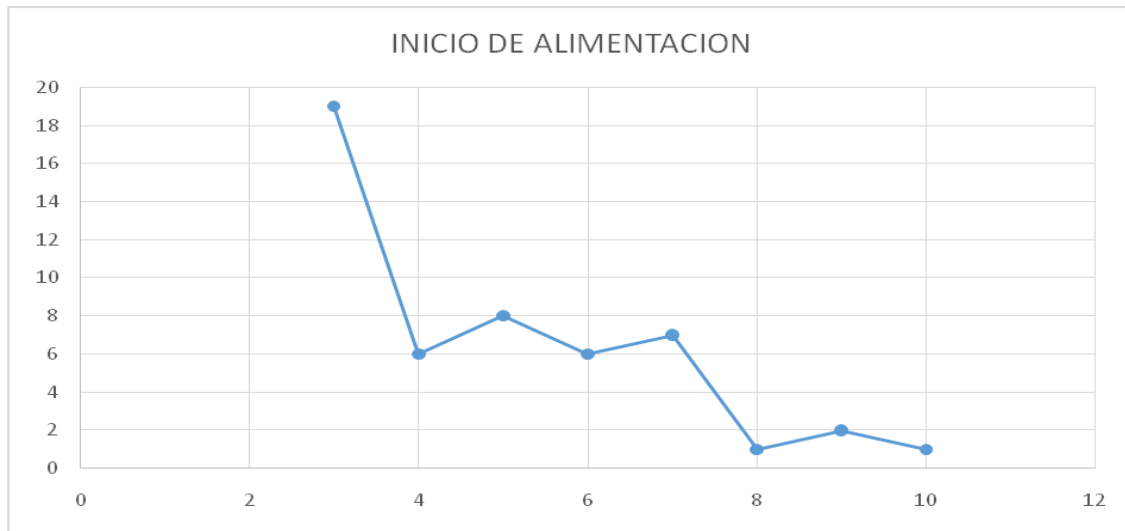




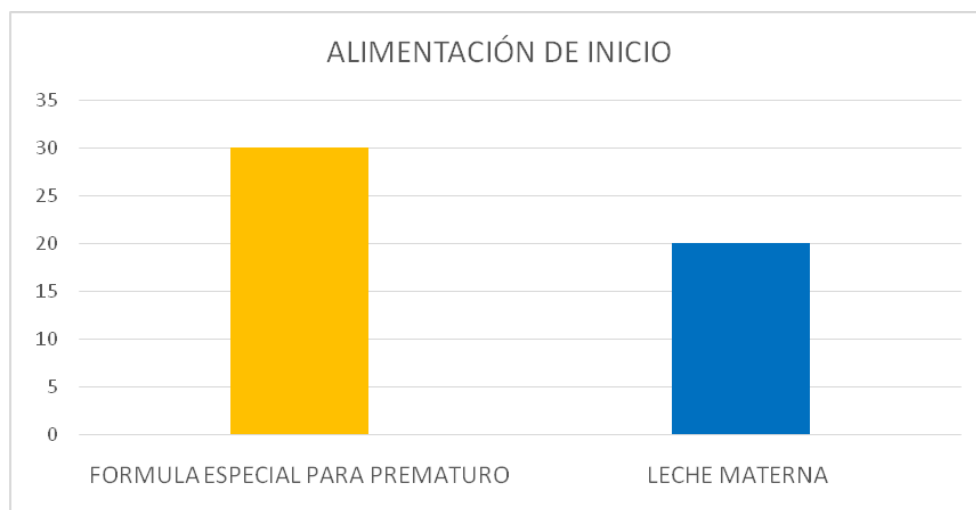
De los 50 pacientes la mayoría (58%) cursó con sepsis neonatal durante su hospitalización diagnosticada mediante reactantes de fase aguda positivos y datos de repuesta inflamatoria sistémica.



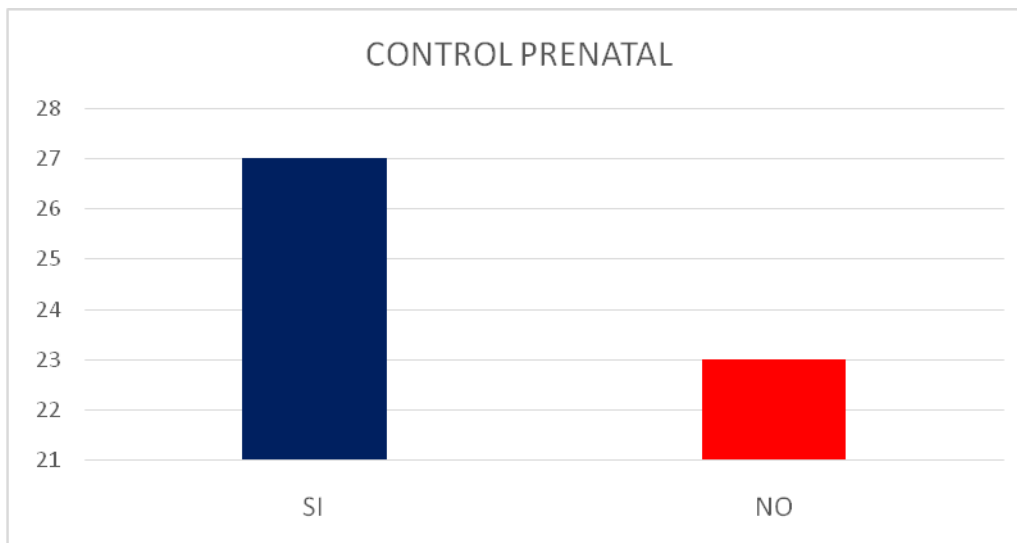
De los pacientes quienes cursaron con sepsis neonatal, en un 68% no se aisló germen, sin embargo el 32% restante, el germen más frecuente aislado fue S. epidermidis.



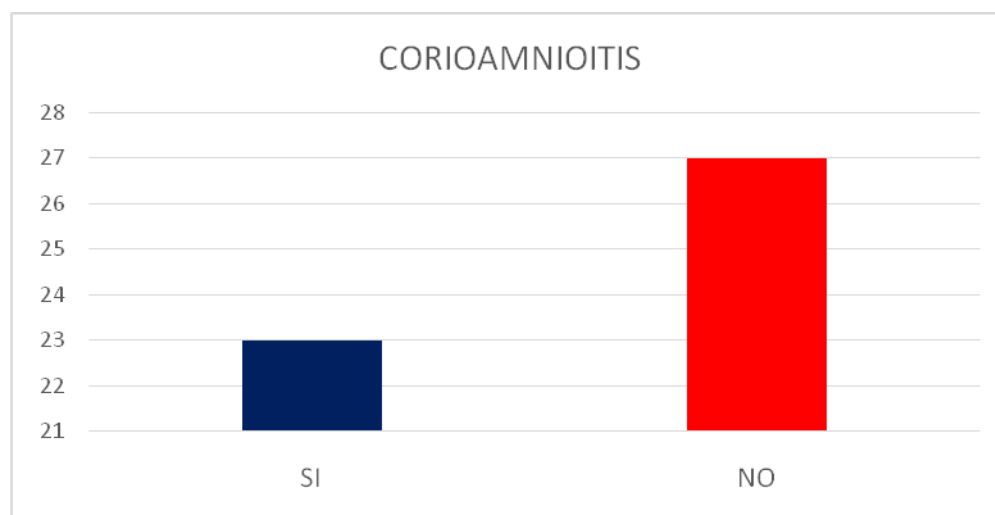
En la siguientes grafica se observa, que la alimentación de inicio fue a partir del 3er día de vida extrauterina en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra, sin embargo se encontraron pacientes con día de inicio de estímulo enteral inclusive hasta posterior a la semana de nacimiento.



La alimentación de inicio en los pacientes de la muestra, fue mediante formula especial para prematuro predominando sobre la leche materna.



Dentro de los antecedentes prenatales, no se encontró una diferencia significativa en el control prenatal, ya que quienes llevaron control prenatal también desarrollaron enterocolitis necrotizante.



Tampoco hubo diferencia si la madre cursó con corioamnioitis, ya que como se observa en la gráfica, 23 presentaron antecedente de corioamnioitis y el resto no.

## DISCUSIÓN

Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enterocolitis necrotizante en los pacientes de UCIN se encontró a la prematurez, observándose que predominó la edad gestacional menor de 29 semanas, atribuyendo esto a lo expuesto en la literatura en relación con las características intestinales de los recién nacidos prematuros y que aunado a otras condicionantes como complicaciones obstétricas, tal el caso de preeclampsia, que comprometen aún más la integridad vascular del intestino. No se encontró marcada diferencia del peso al nacimiento en los pacientes quienes tuvieron enterocolitis necrotizante en relación con lo descrito, ya que el peso muy bajo al nacer es factor de riesgo importante y que predomina en estudios previos.

Según reportan Patole y colegas en un metaanálisis que el empleo de un protocolo de alimentación estandarizado disminuye la incidencia de ECN en 50 a 87%, sin embargo llamó la atención al recopilar los datos y analizar los resultados, que en la UCIN la mayor parte de los pacientes se inició la alimentación con fórmula especial para prematuro, con volumen estandarizado correspondiente a menos de 20 ml.kg y que a pesar de los incrementos paulatinos se documentó complicaciones intestinales. También se observó que el ayuno prolongado, a pesar de apoyo con nutrición parenteral, predispone a desarrollar ECN; La predisposición de estos niños pudiera explicarse por la inmadurez de su tracto gastrointestinal con función luminal limitada que conlleva una absorción parcial de carbohidratos y grasas así como proliferación bacteriana, mayor permeabilidad de la mucosa e hipomotilidad.

Existe un consenso general de que el empleo de leche materna (LM) es una de las estrategias más efectivas para prevenir el desarrollo de ECN, ya que contiene factores inmunológicos (IgA, células inmunes, lactoferrina, prebióticos probióticos, etcétera). En el estudio centinela realizado por Lucas en 1990, reporta que la LM disminuye el riesgo de ECN de seis a 10 veces. Sin embargo, es importante señalar que el efecto protector de la LM parece ser dependiente de la cantidad que recibe el prematuro.

## **CONCLUSIÓN**

Se observó que los factores que más predominaron para el desarrollo de enterocolitis necrotizante fueron:

1. La prematurez siendo el rango de edad de 29.1 a 30 semanas de gestación en donde se encontró mayor número de pacientes (10) con ECN.
2. El peso muy bajo al nacer menor de 1500 gramos.
3. El tipo de alimentación de inicio en su mayoría fue fórmula especial para prematuro, con estímulo enteral a las 72 horas de nacimiento, lo cual podría indicar que el ayuno prolongado es un factor sumamente importante en el desarrollo de ECN.

Pese a que los resultados no difieren tanto con lo que se documenta en la literatura, Se planea ampliar el tamaño de muestra para buscar diferencias estadísticamente significativas.

## **REFERENCIAS**

- 1-NoorSamuels R, van de Graaf, De Jonge Rogier CJ, Reiss Irwin KM and Vermeulen Marijn J. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics* 2017; 17: 1-9.
- 2.- Bárcenas IM, Ochoa Correa E, Balderrama Rodríguez I, Ábrego Moya V. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González desde el 1 de agosto del 2005 hasta el 31 de julio del 2006. *Medicina Universitaria*, 2007; 9 (34): 13-19.
- 3.- Bracho-Blanchet E, Torrecilla-Navarrete ME, Zalles-Vidal C, Ibarra-Ríos D, Fernández-Portilla E Y Dávila-Pérez R. Factores Pronóstico Para Mortalidad En Neonatos Con Enterocolitis Necrosante. *elservier*. 2015;83(4):286-291.
- 4.- Fernández Jiménez I., De Las Cuevas Terán I. Enterocolitis Necrotizante Neonatal. *Bol Pediatr*. 2006; 46(Num 1): 172-178.

- 5.- Gasque-Góngora JJ. Revisión Y Actualización De Enterocolitis Necrosante. Revista Mexicana De Pediatría. 2015; 82 ( 5 ) :175-185.
- 6.-Tamayo Pérez ME, Arango Rivera MV, Tamayo Múnera C. Fisiopatología Y Factores De Riesgo Para El Desarrollo De Enterocolitis Necrosante En Neonatos Menores De 1.500 G. Iatreia, 2006; 19 ( 4 ) : 356-367.
- 7.-Jasper VB, SanneLievence MD, Zimmermann L, Kramer BW, MD, and Wolfs T. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Pediatrics; 162: 236-242.
- 8.- Orozco Romero DP, Zamorano Jiménez CA, Leboreiro JI, Bernárdez-Zapata I. Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino. Anales Médicos. 2014; 59,(4): 261-266.
- 9.- Reid BM, Thompson-Branch A. Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review Of Updated Therapeutic And Preventive Interventions. Pediatr Rev. 2016 ; 4(2):1-8.
- 10.- Cuello García J, González De Dios J, En Recién Nacidos Prematuros Los Probióticos Disminuyen El Riesgo De Muerte Y De Desarrollar Enterocolitis Necrosante. Evid Pediatr. 2017; Volumen 7 ( 58): 1-4.
- 11.- Modesto I, Alapont V, Ortega Páez. En Los Prematuros Extremos, La Lactancia Materna Exclusiva Disminuye El Riesgo, La Mortalidad Y Los Costes De La Enterocolitis Necrotizante. Evid Pediatr. 2017; 13 ( 7): 1-4.
- 12.-Umut Zubarioglu, Uslu S, Bulbul A. New Frontiers Of Necrotizing Enterocolitis: From Pathophysiology To Treatment. Health. 2017; 9, 106-123.

- 13.- Mena Miranda VR, Riverón Corteguera RL, Pérez Cruz JA Y De La Paz Fernández B. Factores De Riesgo Asociados A La Mortalidad Por Enterocolitis Necrotizante. Rev Cubana Pediatr. 1998; 70(4):165-169.
  
- 14.- Argumosa Salazar Y, Fernández Córdoba MS, González Piñera J, Hernández Anselmi E, Baquero Cano M, Medina Monzón C, Rubio Ruiz A, Martínez Gutiérrez A. Enterocolitis Necrotizante Y Perforaciones Intestinales En Prematuros De Muy Bajo Peso. ¿Cuál Es La Mejor Opción Quirúrgica? CirPediater. 2011; 24: 142-145.
  
- 15.- Guzmán Cabañas JM Y Ruiz González MD. Prevención De La Enterocolitis Necrotizante En El Recién Nacido. AnPediaterContin. 2012; 10 (5): 295-297.
  
- 16.-Bhoomika KP And Jigna SS. Necrotizing EnterocolitisIn Very Low Birthweight Infants: A Systemic Review. ISRN Gastroenterology. 2012; 1-8.
  
- 17.- Ju-young L, Kyo-Hoon P, Ahra K , Hye-Ran Y, Eun-Young J, Soo-Hyun C. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. Pediatrics and Neonatology. 2017; (58) :57-62.
  
- 18.- Torres J, Espinosa L, García AM, Mideros AM, Usubillaga E. Características De Recién Nacidos Con Enterocolitis Necrotizante En Un Hospital Universitario De Tercer Nivel En Colombia. Colombia Médica. 2011; 42 (4): 468-475.
  
- 19.- Prada Buitrago SJ, Palomino Ariza GA, De Los Santos Sierra Quiroz Y, Millan Valderrama FR. EnterocolitisNecrozante. Medunab. 2008; 11 ( 1): 37-44.
  
- 20.- Young Youn C. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. Korean J Pediatr. 2014;57 (12):505-513.

**ANEXOS**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN  
RECEN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN “**

**SERVICIO DE PEDIATRÍA  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

|                                      |                   |                   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>NOMBRE DEL PACIENTE:</b>          |                   |                   |
| <b>EXPEDIENTE:</b>                   |                   |                   |
| <b>EDAD GESTACIONAL:</b>             |                   |                   |
| <b>APGAR</b>                         | <b>AL MINUTO:</b> | <b>5 MINUTOS:</b> |
| <b>PESO AL NACIMIENTO ( GRAMOS):</b> |                   |                   |

| <b>SUFRIMIENTO FETAL AGUDO</b>        |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>GASOMETRÍA DE CORDON UMBILICAL</b> | <b>REGISTRO TOCOCARDIOGRAFICO</b> |
| <b>PH:</b>                            | <b>FRECUENCIA CARDIACA FETAL:</b> |
| <b>DEFICIT DE BASE :</b>              |                                   |

| <b>SEPSIS NEONATAL</b>                     |                        |
|--|------------------------|
| <b>HEMOCULTIVO POSITIVO:</b>               | <b>GERMEN AISLADO:</b> |
| <b>LEUCOCITOSIS EN BIOMETRÍA HEMATICA:</b> |                        |
| <b>FIEBRE:</b>                             |                        |

| <b>ALIMENTACIÓN DE INICIO</b>   |  |
|---|--|
| <b>DÍA DE INICIO POSTERIOR AL NACIMIENTO:</b>   |  |
| <b>TIPO DE SUCEDANEO:</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>LECHE HUMANA</b></li> <li>○ <b>FORMULA ESPECIAL PARA PREMATURO</b></li> </ul> |  |
| <b>VOLUMEN ADMINISTRADO DE INICIO (MILILITROS):</b>   |  |

|                           |           |           |
|---------------------------|-----------|-----------|
| <b>CONTROL PRENATAL :</b> | <b>SI</b> | <b>NO</b> |
| <b>CORIOAMNIOITIS:</b>    | <b>SI</b> | <b>NO</b> |



**Criterios de Estadificación Modificados por Bell para Enterocolitis Necrotizante (ECN)**

| <b>Estadio</b>   | <b>Signos sistémicos</b>  | <b>Signos abdominales</b>   | <b>Signos radiográficos</b>                        | <b>Tratamiento</b>   |
|--|---|---|--|--|
| IA<br>Sospechado   | Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia   | Retención gástrica, distensión abdominal, emesis, hem positivo en heces   | Normal o dilatación intestinal, íleo leve          | Nada por boca, antibióticos por 3 días   |
| IB<br>Sospechado   | Igual que arriba  | Heces francamente sanguinolentas  | Igual que arriba                                   | Igual que IA   |
| IIA<br>Definido, levemente enfermo                         | Igual que arriba  | Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales con o sin dolor abdominal   | Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal | Nada por boca, antibióticos por 7 a 10 días  |
| IIB<br>Definido, moderadamente enfermo                     | Igual que arriba, más acidosis metabólica leve y trombocitopenia  | Igual que arriba, más ausencia de sonidos intestinales, dolor definido, con o sin inflamación abdominal o masa en el cuadrante inferior derecho | Igual que IIA, más ascitis                         | Nada por boca, antibióticos por 14 días  |
| IIIA<br>Avanzado, severamente enfermo, intestino intacto   | Igual que IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea severa, acidosis respiratoria y metabólica combinada, <u>CID</u> , y neutropenia | Igual que arriba, más signos de peritonitis, dolor marcado, y distensión and abdominal  | Igual que IIA, más ascitis                         | Nada por boca, antibióticos por 14 días, resucitación con fluidos, soporte inotrópico, asistencia respiratoria, paracentesis |
| IIIB<br>Avanzado, severamente enfermo, intestino perforado | Igual que IIIA  | Igual que IIIA  | Igual que arriba, más neumoperitoneo               | Igual que IIA, más cirugía   |

CID: coagulación intravascular diseminada