



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Estudio piloto con modelos matemáticos para la predicción de
Enterocolitis necrosante en neonatos prematuros”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA

CÉSAR ALFREDO SÁNCHEZ GÓMEZ

ASESORA: DRA. CLAUDINE LILIANE IRLES MACHUCA

CO-ASESORA: DRA. GABRIELA GONZÁLEZ PÉREZ

CO-ASESOR: DR. VÍCTOR MANUEL ZENDEJAS BUITRÓN

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio piloto con modelos matemáticos para la predicción de Enterocolitis Necrosante en neonatos prematuros.

Que presenta el pasante: César Alfredo Sánchez Gómez
Con número de cuenta: 309206064 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Agosto de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|---------------|---|-------|
| PRESIDENTE | Dr. Andrés Romero Rojas | |
| VOCAL | Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón | |
| SECRETARIO | M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez | |
| 1er. SUPLENTE | Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández | |
| 2do. SUPLENTE | I.M. E. Iván Noé Mata Vargas | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

Agradecimientos

A mis padres, Laura y Alfredo por su dedicación, consejos y apoyo a lo largo de toda mi vida personal y académica.

A mi familia, hermano Andrés, abuelitos Susana y Daniel y tíos que me acompañaron en este desarrollo.

A mi novia por comprensión y aliento en todo mi desarrollo académico y personal.

A mis amigos por su ayuda en la carrera, ratos de relajación y distracción que permitieron dar un respiro, además de sus consejos.

A mis profesores en toda la carrera que me transmitieron sus conocimientos y constante trabajo para formarme.

A mis asesores para la realización de este trabajo y por sus enseñanzas para mi crecimiento profesional.

Índice general

| | |
|--|----|
| Agradecimientos..... | 3 |
| Índice general..... | 4 |
| Índice de cuadros..... | 6 |
| Índice de figuras..... | 6 |
| Glosario..... | 7 |
| Resumen..... | 8 |
| Introducción..... | 10 |
| Justificación..... | 11 |
| Hipótesis..... | 12 |
| Objetivos..... | 12 |
| Objetivo general..... | 12 |
| Objetivos específicos..... | 12 |
| 1. Marco teórico..... | 13 |
| 1.1. Antecedentes históricos y definición de enterocolitis necrosante..... | 13 |
| 1.2. Epidemiología..... | 13 |
| 1.3. Factores de riesgo..... | 14 |
| 1.3.1. Alimentación..... | 15 |
| 1.4. Respuesta inmunológica..... | 16 |
| 1.5. Diagnóstico clínico de la enfermedad..... | 17 |
| 1.6. Estadios de Bell..... | 18 |
| 1.7. Bacteriología de ECN..... | 19 |
| 1.8. Tratamiento..... | 20 |
| 1.9. Predicción de diagnósticos mediante redes neuronales artificiales..... | 21 |
| 2. Metodología..... | 23 |
| 2.1. Base de datos..... | 23 |
| 2.2. Características de la población de estudio..... | 23 |
| 2.3. Análisis estadístico..... | 23 |
| 2.4. Modelo matemático de predicción mediante ANN..... | 24 |
| 2.5. Validación estadística del modelo de predicción de ECN y perforación..... | 25 |
| 2.6. Análisis de sensibilidad..... | 25 |
| 3. Resultados..... | 26 |
| 3.1. Factores de riesgo maternos..... | 26 |
| 3.1.1. Características maternas..... | 26 |
| 3.1.2. Patología materna..... | 27 |
| 3.2. Factores de riesgo neonatales..... | 29 |

César Alfr
Eliminad

César Alfr
Eliminad

| | |
|--|----|
| 3.2.1. Características neonatales al nacimiento..... | 29 |
| 3.2.2. Factores de riesgo al nacimiento | 30 |
| 3.3. Factores de riesgo neonatales durante la hospitalización..... | 32 |
| 3.4. Factores de riesgo neonatales en la reanimación | 33 |
| 3.5. Estudios de laboratorio | 35 |
| 3.5.1. Biometría hemática al nacimiento | 35 |
| 3.5.2. Gasometría al nacimiento | 37 |
| 3.5.3. Signos vitales al nacimiento | 39 |
| 3.6. Tipo de alimentación durante la estancia hospitalaria | 40 |
| 3.7. Tipo de alimentación al diagnóstico de enterocolitis necrosante | 41 |
| 3.8. Factores de riesgo al diagnóstico de enterocolitis necrosante | 42 |
| 3.9. Desarrollo del modelo de predicción de ECN por redes neuronales | 44 |
| 4. Discusión | 47 |
| 5. Conclusiones..... | 54 |
| Bibliografía | 55 |
| Anexos | 58 |

Índice de cuadros

| | |
|--|----|
| Cuadro 1. Estadios de Bell para el diagnóstico de ECN..... | 16 |
| Cuadro 2. Valores normales de biometría hemática en neonatos, de acuerdo al laboratorio clínico del INPer..... | 33 |
| Cuadro 3. Valores normales de gasometría en neonatos..... | 35 |
| Cuadro 4. Tensión arterial diastólica y sistólica en neonatos prematuros..... | 37 |
| Cuadro 5. Prueba intercepto-pendiente..... | 44 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 4. Características maternas..... | 24 |
| Figura 5. Patología materna..... | 25 |
| Figura 6. Características neonatales al nacimiento..... | 27 |
| Figura 7. Factores de riesgo al nacimiento..... | 28 |
| Figura 8. Factores de riesgo neonatales durante la hospitalización..... | 30 |
| Figura 9. Factores de riesgo neonatales en la reanimación..... | 31 |
| Figura 10. Biometría hemática al nacimiento..... | 33 |
| Figura 11. Gasometría al nacimiento..... | 35 |
| Figura 12. Signos vitales al nacimiento..... | 37 |
| Figura 13. Tipo de alimentación durante la estancia hospitalaria..... | 38 |
| Figura 14. Tipo de alimentación al diagnóstico de enterocolitis necrosante..... | 39 |
| Figura 15. Factores de riesgo al diagnóstico de enterocolitis necrosante..... | 40 |
| Figura 16. Arquitectura de redes neuronales artificiales..... | 43 |
| Figura 17. Regresión lineal de datos experimentales..... | 44 |
| Figura 18. Análisis de sensibilidad de variables importantes..... | 45 |

Glosario

ANN= Redes neuronales artificiales, por sus siglas en inglés (Artificial neural network)

CPAP= Presión positiva continua en la vía aérea, por sus siglas en inglés.

DB= Diferencia de bases

DX= Diagnóstico

ECN= Enterocolitis necrosante

ECN + P = Perforación por enterocolitis necrosante

FAP= Factor activador de plaquetas

Ig= Inmunoglobulina

IL= Interleucina

IOT= Intubación orotraqueal

LH= Leche humana

LP= Leche pasteurizada

Lpm= Latidos por minuto

PCA= Persistencia del conducto arterioso

RCIU= Restricción del crecimiento intrauterino

RPM= Ruptura prematura de membrana

SDG= Semanas de gestación

TAD= Tensión arterial diastólica

TAS= Tensión arterial sistólica

TNF= Factor de necrosis tumoral

UCIN= Unidad de cuidados intensivos neonatales

VO= Vía oral

VPP= Ventilación con presión positiva

Resumen

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad multifactorial que afecta a recién nacidos desde hace aproximadamente 100 años, aunque los primeros informes datan entre 1950-1960. Hasta la fecha no se ha definido completamente su etiología clínica, lo cual se ha convertido en un importante problema de salud pública (1, 2, 10, 12, 15), siendo principalmente afectados neonatos prematuros, teniendo un aumento en la incidencia a nivel mundial. Es la enfermedad gastrointestinal de mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (2,10). La patología de esta enfermedad aún no está completamente comprendida, debido a que se lleva a cabo en conjunto o por eventos individuales de una cascada inflamatoria por la prematuridad, alimentación enteral, toxinas bacterianas e isquemia intestinal que llevan a la necrosis de la pared intestinal (1, 3, 17). Se han encontrado varios factores involucrados en esta patología gastrointestinal y sistémica como son: semanas de gestación, peso, tipo de alimentación enteral, sepsis, apnea, inestabilidad hemodinámica, inadecuada oxigenación, alteraciones en mucosa intestinal, uso de antibióticos, un sistema inmunológico inmaduro y shock que puede llevar a la muerte por la perforación del intestino.

La manifestación clínica presenta síntomas y signos digestivos así como sistémicos que se observan en las primeras semanas de vida, pero principalmente entre la primera y tercera semana de vida, la cual es de mayor riesgo, debido a la rapidez del desarrollo de la enfermedad (3, 5). Mientras que los signos y síntomas gástricos comienzan levemente de progreso lento, los signos y síntomas sistémicos son inespecíficos, con rangos amplios de gravedad y agudeza (2, 4).

Este fue un estudio retrospectivo transversal. Del expediente clínico se capturaron las características clínicas maternas y neonatales (variables de entrada) así como las variables de resultado (o variables de salida) que tuvieron tres categorías: no desarrollo de ECN (Control, n=27), desarrollo de ECN (n=23), y perforación asociada a ECN (n=26). Se analizaron variables al nacimiento: maternas (edad, # de productos, patologías) y neonatales (edad gestacional, somatometría, género, gasometría, biometría hemática, reanimación, signos vitales, morbi-mortalidad). Se compararon los tres grupos de estudio mediante análisis de varianza (ANOVA), considerando significativa una $p < 0.05^*$. Se desarrolló un modelo de redes neuronales artificiales con 23 variables de entrada seleccionadas para predecir al nacimiento los neonatos que desarrollarán ECN y perforación asociada a ECN.

Para el aprendizaje de las redes neuronales artificiales, se utilizó un modelo de Back-propagation (37) con un algoritmo de aprendizaje de Levenberg-Marquardt (38) que permite integrar la información, todo esto programado con el software MatLab - Neural Network Toolbox.

Las variables de riesgo para ECN y perforación por ECN que mostraron diferencias significativas se presentaron al nacimiento y durante la estancia hospitalaria en la UCIN. Al nacimiento la patología materna (hipertensión, corioamnionitis, obesidad y preeclampsia), restricción del crecimiento intrauterino y reanimación fueron significativas entre los tres grupos de estudio. En neonatos que presentaron perforación asociada a ECN se observó una tendencia a un mayor número de leucocitos y un menor conteo de plaquetas al nacimiento, además de una concentración disminuida de (HCO_3^-). Se obtuvo un modelo de predicción de ECN y perforación por ECN a partir de datos al nacimiento, con un 97.64% de confianza. Del análisis del modelo los factores maternos más importantes fueron edad y patología, mientras que los neonatales fueron IOT en reanimación, peso, sexo, pCO_2 , TAD y plaquetas.

Finalmente se identificaron las variables que tenían significancia y tendencia para el desarrollo de ECN y perforación asociada a ECN destacando la importancia de datos maternos y neonatales mostrados en la literatura, así como nuevas variables que deberían ser mayormente estudiadas para definir su papel en el desarrollo de esta patología.

Introducción

La ECN es una patología multifactorial que afecta el intestino delgado de los neonatos, principalmente a neonatos prematuros, por lo que es importante el desarrollo de una forma de diagnóstico temprana y no invasiva.

En el siguiente trabajo se presentan las variables relevantes asociadas a ECN obtenidas mediante un análisis estadístico así como utilizando un modelo matemático basado en redes neuronales artificiales el cual se alimenta de datos obtenidos a partir de expedientes clínicos y en conjunto de fórmulas como TANSIG y LOGSIG para llevar a cabo un aprendizaje, delimitando más las variables que determinan el desarrollo de ECN.

En este trabajo encontramos las siguientes variables de importancia y seguimiento médico para la identificación de ECN. Los factores maternos fueron la edad, número de productos y antibióticos usados en su embarazo, así como las patologías que pueda presentar como preeclampsia, hipotiroidismo, sobrepeso e hipertensión; mientras que de los factores neonatales las semanas de gestación (SDG), peso, talla, sexo, antibióticos, esteroides y aminos utilizados, transfusiones, métodos de reanimación, valores en biometrías hemáticas, gasometrías y signos vitales, así como sepsis temprana y tardía tuvieron un impacto en la predicción de ECN.

El análisis estadístico y matemático permitió obtener un modelo de predicción con un 97% de confiabilidad en la predicción de los grupos Control, ECN y ECN con perforación intestinal (ECN + P).

Justificación

La enterocolitis necrosante es una enfermedad multifactorial que ha ido en aumento durante los últimos años en las unidades de cuidados intensivos neonatales, además de ser una enfermedad de alta mortalidad y difícil de diagnosticar. La incidencia reportada en México por medio del Consejo de Salubridad General (5) nos indica una incidencia del 5-10 % en neonatos menores a 1500 gramos, además de necesitar intervención quirúrgica en un 30-50% en prematuros. La incidencia global reportada por la Asociación Española de Pediatría indica alrededor del 0.5 y 5 % de nacidos vivos, siendo alrededor del 7% en niños de bajo peso al nacer. Estas incidencias han ido en aumento en los últimos años y se prevé que continúe en aumento convirtiéndose en un problema común en las unidades de cuidados intensivos neonatales (2, 5).

Por lo cual es importante una mayor investigación en los factores maternos y neonatales de mayor incidencia de esta enfermedad para obtener el diagnóstico temprano de ECN por medio del estudio de datos clínicos de la madre durante el embarazo y del neonato con su seguimiento clínico para aumentar la posibilidad de mejorar calidad de vida en los futuros casos. Por lo tanto, se propone el uso de modelos de redes neuronales artificiales para predecir ECN a partir de datos clínicos materno-neonatales.

Hipótesis

El diagnóstico de enterocolitis necrosante es difícil debido a que es una enfermedad multifactorial, sin embargo es posible la predicción de esta enfermedad en futuros pacientes que presenten datos similares, por medio del uso de datos obtenidos en expedientes clínicos de la madre y neonato, definiendo las variables de interés e integrándolas en modelos matemáticos de aprendizaje.

Objetivos

Objetivo general

Obtener un modelo de predicción de enterocolitis necrosante a partir de las variables que muestren significancia y tendencia en esta enfermedad multifactorial que afecta a neonatos, mediante modelos matemáticos que aprenden de datos en expedientes clínicos.

Objetivos específicos

- Completar la base datos integrando variables que serán utilizadas para validar el modelo matemático.
- Analizar las variables clínicas de mayor interés en el estudio.
- Probar la eficacia del modelo matemático para predecir enterocolitis necrosante con las nuevas variables.
- Identificar factores que tengan mayor relevancia para la predicción de la enfermedad.

1. Marco teórico

1.1. Antecedentes históricos y definición de enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad multifactorial que afecta a recién nacidos, de la cual se tenía conocimiento desde hace aproximadamente 100 años, aunque los primeros informes clínicos datan entre 1950-1960. Hasta la fecha no se ha definido completamente su etiología clínica, lo cual se ha convertido en un importante problema de salud pública (1, 2, 10, 12, 15), siendo principalmente afectados neonatos prematuros, teniendo un aumento en la incidencia a nivel mundial. Es la enfermedad gastrointestinal de mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (2,10). La patología de esta enfermedad aún no está completamente comprendida, debido a que se lleva a cabo en conjunto o por eventos individuales de una cascada inflamatoria por la prematuridad, alimentación enteral, toxinas bacterianas e isquemia intestinal que llevan a la necrosis de la pared intestinal (1, 3, 17). Se han encontrado varios factores involucrados en esta patología gastrointestinal y sistémica como son: semanas de gestación, peso, tipo de alimentación enteral, sepsis, apnea, inestabilidad hemodinámica, inadecuada oxigenación, alteraciones en mucosa intestinal, uso de antibióticos, un sistema inmunológico inmaduro y shock que puede llevar a la muerte por la perforación del intestino.

La manifestación clínica presenta síntomas y signos digestivos así como sistémicos que se observan en las primeras semanas de vida, pero principalmente entre la primera y tercera semana de vida, la cual es de mayor riesgo, debido a la rapidez del desarrollo de la enfermedad (3, 5), mientras que los signos y síntomas gástricos son inespecíficos, además de ser de progresión lenta, con intervalos amplios de gravedad y agudeza (2, 4).

Las variables como: bajo peso, edad gestacional, persistencia del conducto arterioso, tipo y cantidad de alimentación, asfíxia perinatal, restricción del crecimiento intrauterino, corioamnionitis, administración de antibióticos, bloqueadores de la bomba de hidrógeno y el tipo de cateterización, así como sepsis son algunas de las variables que han sido determinadas en otras investigaciones (2, 15).

1.2. Epidemiología

Los casos de ECN se estiman de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos y 1 al 7.7 % de los recién nacidos ingresados a la UCIN desarrollan el síndrome, presentando un 30-50% de morbilidad y mortalidad a nivel internacional (1,5,10). La incidencia reportada en México en el 2010 por medio del Consejo de Salubridad General nos indica un 5-10 % en neonatos menores a 1500 g, además de necesitar

intervención quirúrgica en un 30-50% en prematuros (5). Estas incidencias han ido en aumento en los últimos años y se prevé que continúe en aumento convirtiéndose en un problema común en las UCIN por la complicación en el diagnóstico (5).

Las características neonatales que mayormente se observan en los grupos que tienen peso <1500 gr y la edad gestacional media de 31 semanas, donde más del 15% desarrollaran ECN. Sin embargo no hay existencia de que tenga predominancia racial, sexual o social (1, 12).

La aparición de ECN es de forma repentina, además de que existen brotes epidemiológicos geográficos y temporales asociados a brotes virales o bacteriológicos, los cuales afectan a las características de la patología. Aunque este tipo de infecciones no parecen ser relevantes en algunos casos del desarrollo de ECN (1, 10).

La mayoría de casos de ECN se tratan por medio de medicamentos, sin embargo alrededor del 20-40% desarrollan la perforación intestinal, por lo que es necesario la intervención quirúrgica, donde se realiza la resección intestinal, laparotomía exploradora y ostomía. Así mismo, la morbilidad en la intervención quirúrgica es arriba del 50%, además de que los neonatos que sobreviven al proceso presentan problemas a largo plazo como síndrome de intestino corto, crecimiento deficiente y déficit en el neurodesarrollo en el 25 % de los pacientes (1, 5, 10). Siendo esto un gasto significativo para un hospital, aproximadamente \$3,900,000 pesos por paciente con ECN en México para el 2010 (2, 5,12).

Existe evidencia que la ECN puede dividirse en varios subtipos, dependiendo de la causa se puede asociar a: bacteriana, por el tipo de alimentación, uso de antibióticos y respuesta inflamatoria agravada (15).

1.3. Factores de riesgo

Se determinó en diversos estudios qué eventos isquémicos se asociaban a ECN, sin embargo se ha encontrado que es debido a diversos factores que se asocian a una inflamación temprana que llevan a una hipoxia e hipoperfusión, además de la alimentación enteral con fórmula y la colonización bacteriana, que dan como resultado la liberación de mediadores inflamatorios que conducen a una respuesta poco favorable para el epitelio intestinal (12).

Existen estudios que demuestran la interacción de toxinas bacterianas que interactúan con las células epiteliales causando daño en los enterocitos que propicia el desarrollo de ECN, además de que el estado nutricional evita una respuesta inmune favorable (10, 12).

El estudio de los virus como: rotavirus y adenovirus que presentan la destrucción de células epiteliales, podría terminar en perforación intestinal. Por ello es importante descartar los signos y síntomas causados por virus que pueden ser similares a ECN (10, 15).

1.3.1. Alimentación

Se ha sugerido que la alimentación enteral es un factor importante en la patogenia de ECN debido a que la mayoría de los neonatos enferman después de ser alimentados con leche, habitualmente fórmula y no con leche materna. Adicionalmente, si la alimentación es inmediata se predispone al desarrollo de la patología por la poca inmadurez del sistema digestivo (10).

La alimentación enteral puede producir inflamación inducida por el tipo de nutrición debido a que los hidratos de carbono presentes en la leche son mal absorbidos y no usados correctamente para la microbiota intestinal, en donde se fermentan los ácidos grasos de cadena corta y lactosa a gas H^+ , el cual causa el aumento del abdomen y neumatosis intestinal del neonato (12). Además, los ácidos grasos a altas concentraciones causan toxicidad en las células epiteliales intestinales (12), mientras que una alimentación hipocalórica ha demostrado ser de ayuda en una mejor absorción de nutrientes (10, 12).

El uso de la leche humana o calostro es una nutrición adecuada en la alimentación del neonato, la cual ayuda en la inmunidad específica e inespecífica que dan protección durante el periodo postnatal, debido a la inmadurez del sistema inmune del neonato. Además, existe evidencia que la leche humana otorga inmunomoduladores como IgA e IgG que inhiben la liberación de citocinas pro-inflamatorias que dan protección al tracto intestinal del neonato sin causar reacciones inflamatorias y suprimen la inflamación existente, lo cual explica parcialmente que aquellos neonatos alimentados con leche humana tienen menor incidencia de ECN (10, 12, 15). Y si este tipo de leche es complementada con fortificadores que ofrecen una mayor nutrición y regulan la osmolaridad, podría proveer protección adicional y tolerancia a la alimentación enteral (15).

Se ha demostrado que existe una regulación intrínseca del flujo sanguíneo intestinal por medio de la reducción de la presión arterial, provocando una vasodilatación, por la alimentación enteral temprana. Esta respuesta es incompleta y el flujo sanguíneo disminuido en respuesta a la hipotensión (10).

En los años 1970 se presentaron avances en las técnicas de reanimación, como lo fue la presión continua positiva de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) y la nutrición vía parenteral, que permitieron una mayor esperanza de vida del neonato. Mientras que el uso de surfactante (sustancia compuesta de proteínas

que permiten reducir la tensión superficial de los alvéolos pulmonares) en la reanimación aumentó el índice de ECN (15).

Así mismo el factor activador de plaquetas (FAP) es un mediador agudo de la mucosa intestinal, por su liberación en el espacio extracelular de los enterocitos como respuesta inflamatoria, permite un mayor desarrollo de ECN. Además que FAP influye sobre TLR4 (Receptor de tipo Toll 4, cuyo ligando es el lipopolisacárido bacteriano) siendo que la liberación de FAP estimula indirectamente una respuesta por carga bacteriana, provocando una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico (15, 17).

Un problema común es el uso de antibióticos en neonatos, estos antibióticos suprimen la microbiota normal, que se asocia a un aumento de ECN. También existen pruebas que indican que los antibióticos en una poca duración de exposición al neonato previene el riesgo de ECN. Por ejemplo, en un estudio se encontró una asociación entre el uso de ampicilina y gentamicina como antibióticos iniciales y la irritación de la mucosa intestinal, mientras que el uso de piperacilina-tazobactam en terapia inicial se relacionó con sepsis. (15).

El uso de antibióticos en la madre durante el embarazo puede ayudar a que el neonato no contraiga sepsis temprana. Sin embargo, diversas condiciones al nacimiento pueden definir el riesgo de sepsis en el neonato (15).

La anemia en el neonato prematuro es frecuente, debido a esto se intenta corregir por medio de transfusiones con el paquete celular, lo cual puede estar implicado en el desarrollo de ECN por el uso de transfusiones que no tengan una temperatura adecuada al momento de realizar la transfusión. Además, se sugiere que los enterocitos no pueden reaccionar ante los anticuerpos pasivos en la transfusión, lo que atrae eosinófilos que opsonizan estos anticuerpos, la respuesta inmune es mayor causando un proceso inflamatorio aumentado (15).

1.4. Respuesta inmunológica

La función del sistema inmune en el intestino esta mediada por factores como enzimas, inmunomoduladores, mucinas, pH, motilidad intestinal, barreras epiteliales y lisozimas, los cuales modulan la cantidad microbiana y antigénica del intestino. Estos factores se ven afectados en neonatos prematuros en comparación con neonatos a término (10).

La respuesta inmunológica en el intestino esta mediada por la inmunidad celular y humoral. La respuesta humoral es iniciada por las células de las placas de Peyer encontradas en el intestino delgado y en la luz del intestino. Las células B activadas migran a los órganos linfoides y vasos sanguíneos para llegar a las superficies de la mucosa, especialmente a la submucosa del tracto intestinal. Sin embargo, la inmunidad intestinal en el neonato depende principalmente de la

respuesta innata hasta que la alimentación enteral sea establecida correctamente (10).

Las poblaciones de linfocitos T especialmente en el intestino se hayan principalmente en la submucosa. Esta población no está completamente definida, sin embargo, estos linfocitos T intraepiteliales posiblemente destruyen a células epiteliales infectadas. Debido a la poca maduración del sistema inmune, una mala regulación de estas células puede tener un impacto en el desarrollo de enfermedades ulcerosas como ECN (10).

Existen reportes que indican la isquemia como factor común en el desarrollo de la enfermedad, así mismo los irritantes en mucosas como ciertas fórmulas lácteas, que se agrava por mediadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral (TNF- α) en los mastocitos, FAP mediado por interleucina (IL)-6 y receptores de IL-4 son causantes del desarrollo de ECN (1, 10).

Mientras que la necrosis se debe a la coagulación e inflamación del intestino, donde existen indicios de mucosa asociada a ulceración, edema, depósitos de fibrina y hemorragia, mientras que la infiltración eosinofílica y abscesos en las criptas epiteliales del intestino son menos frecuentes, donde las partes más afectadas suelen ser el íleon terminal, el ciego, el colon proximal y en casos más severos del duodeno al recto (1, 10).

Otro aspecto que afecta a neonatos prematuros es la sepsis, la cual se puede clasificar en temprana o tardía, donde la temprana se presenta los primeros 3 días de vida y la tardía en los días posteriores, siendo causada generalmente por los microorganismos del ambiente que penetran el cuerpo del neonato por medio de las cateterizaciones y pueden colonizar el intestino del neonato causando una respuesta inflamatoria mayor (16).

1.5. Diagnóstico clínico de la enfermedad

Debido a las diversas variables que componen a la ECN, el diagnóstico se ve complicado, debido a que la fisiopatología de ECN se muestra como distensión abdominal, intolerancia a la alimentación enteral, compromiso cardiopulmonar, colonización bacteriana y una gran inestabilidad hemodinámica. Siendo el diagnóstico la neumatosis por medio de radiografías en los casos más graves. Y en casos de perforación intestinal se lleva al neumoperitoneo (12).

La realización de pruebas de laboratorio lleva a indicadores no específicos sólo de que existe un proceso inflamatorio. Observándose una neutropenia o leucocitosis en el inicio, mientras que al ir evolucionando se nota trombocitopenia y acidosis metabólica (12).

Se ha propuesto que la producción de IL-5 por la administración de leche materna se produce una respuesta inflamatoria, siendo esta interleucina un gran quimiotáctico para eosinófilos, por lo que el conteo en heces de estas células podría determinar el pre-diagnóstico de ECN (15).

La evaluación de los pacientes y diagnóstico diferencial se realiza descartando: sepsis, vólvulos, íleon meconial, apendicitis neonatal, perforación espontánea, perforación por sonda orogástrica, además por medio de pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, reactantes de fase aguda, gasometrías seriadas, sangre oculta en heces y cultivos en sangre), además del estándar de oro que es el diagnóstico radiológico para la identificación de ECN y el uso de los estadios de Bell (9, 16).

1.6. Estadios de Bell

La ECN se puede diferenciar en varias etapas; existe un abismo entre el inicio del desarrollo y la forma fulminante de ECN, ocurriendo el desarrollo de la necrosis intestinal entre 12-24 h, además de existir una evolución lenta y benigna o rápida y progresiva. En las primeras etapas de ECN puede confundirse con signos y síntomas prevalentes en los neonatos dentro de los valores normales. Debido a la confusión de los criterios para el diagnóstico por pruebas de laboratorio, se utilizan los estadios de Bell basados en signos y síntomas para el diagnóstico más adecuado de ECN (9, 12).

El sistema de estratificación de ECN propuesto por Bell y colaboradores esta basado en los datos clínicos de una población de neonatos de término que presentaron el síndrome (9). Definiéndolos en la siguiente tabla.

Cuadro 1. Estadios de Bell para el diagnóstico de ECN (Bell y col., 1978).

| |
|---|
| Etapa 1 (Sospecha) |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Factores clínicos que producen estrés perinatal. b. Manifestaciones sistémicas: Fiebre irregular, letargo, apnea, bradicardia c. Manifestaciones gastrointestinales: Alimentación inadecuada, aumento en el residuo meconial, vómito (bilioso o con sangre oculta), distensión abdominal leve, sangre oculta en heces (sin presencia de fisura anal) d. Radiografías abdominales se observa distensión leve de íleon. |
| Etapa 2 (Definitiva) |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Presencia de más factores clínicos anteriormente mencionados. b. Signos y síntomas persistentes, hemorragia gastrointestinal y mayor distensión abdominal. c. Realización de radiografías abdominales donde se muestra una distensión intestinal significativa en íleon, separación del intestino delgado, asas |

| |
|--|
| intestinales inmutables o persistentes, neumatosis intestinal. |
| Etapa 3 (Avanzada) |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Presencia de factores clínicos anteriormente mencionados. b. Signos y síntomas aumentados, además de conteo celular fuera de los límites, además de la disminución de signos vitales, shock séptico, hemorragia gastrointestinal. c. Radiografías abdominales muestran perforación visceral hueca y con necesidad de intervención quirúrgica urgente. |

La etapa 1 se clasifica como caso de sospecha de ECN. Además de incluir otros estudios sobre trastornos neonatales, cultivos bacterianos, inestabilidad de temperatura, análisis electrolítico, historia clínica materna, pruebas de tiempo de coagulación, apnea, bradicardia y estudios de diferenciación de tracto gastrointestinal (9, 12).

En la etapa 2 es más fácil la distinción de los que tienen ECN. Se observa un mal funcionamiento del tracto gastrointestinal demostrado por signos y síntomas además de radiografías intestinales, además de la sangre oculta en heces y neumatosis intestinal. Siendo así más fácil la exclusión de otros desordenes como enfermedad de Hirschsprung, el vólvulo, íleon meconial, malrotación y perforación intestinal espontánea (9, 12, 15, 16).

La etapa 3 muestra pacientes avanzados en la enfermedad, donde se observa evidencia de necrosis intestinal, peritonitis y shock séptico. En algunos casos los bebés muestran un cuadro clínico menos grave, sin embargo las radiografías muestran perforación visceral hueca (9).

En los años recientes se han incluido nuevos criterios como la presencia de acidosis metabólica, trombocitopenia, neutropenia y signos intestinales como ruidos intestinales y sensibilidad abdominal (12).

1.7. Bacteriología de ECN

Se realizan hemocultivos de muestras de sangre, en los cuales los pacientes en etapa 1 tuvieron cultivos estériles, mientras que los que se encuentran en etapa 2 y 3 fueron cultivos positivos a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptostreptococcus*, *gamma Streptococcus*, *alfa Streptococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. epidermidis*, géneros como *Enterobacteriaceae*, *Clostridia* y *Staphylococcus* son más asociados al desarrollo de ECN (9, 12).

Sin embargo se ha demostrado que la microbiota como *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* poseen cierta protección para ECN (12,17).

1.8. Tratamiento

El tratamiento es de acuerdo al estadio que se encuentre el neonato, donde el <50% evoluciona de forma satisfactoria (2, 9).

En la etapa 1 se comienza con la alimentación descontinuada y por vía intravenosa se administra suero. Se realiza una descompresión nasogástrica con un tubo #10 de sumidero francés a succión intermitente al inicio, se administran antibióticos por vía intravenosa. Como seguimiento se realizan radiografías abdominales diariamente durante los días consecuentes (9, 12, 16).

Para la etapa 2 se realizan las actividades descritas en la etapa 1, además de la administración de antibiótico aminoglucósido (kanamicina y/o gentamicina), administrado por medio de una sonda nasogástrica. Además de tener un seguimiento por medio de radiografías en intervalos de 6-8 horas (9, 16).

En la etapa 3 se realiza una intervención quirúrgica debido a la perforación intestinal, presentando una grave hemorragia y la caída de los signos vitales, teniendo poca respuesta en el tratamiento descrito en la etapa 2. Se realiza la extracción del intestino perforado. Se realizan lavados con solución salina fisiológica de la cavidad peritoneal, seguidos de la colocación de un catéter por el cual se administra el alimento y/o fármacos (9, 16).

Se realiza un tratamiento antibiótico por medio de la combinación de penicilina semisintética, ampicilina (150-200 mg/Kg/24 h) y kanamicina (15 mg/Kg/24 h). Además se usan antibióticos parenterales como clindamicina (30 mg/Kg/24 h) y gentamicina (5 mg/Kg/24 h) (9).

El uso de glucocorticoides puede disminuir la incidencia de ECN, debido al aumento en la función de la mucosa gastrointestinal, además de inhibir la inflamación de la mucosa. Esto permite comprender los beneficios de la administración de IgA-IgG y leche humana por vía enteral (10).

En casos extremos donde el intestino necrosado tiene perforación, se usa la intervención quirúrgica, el cual consta del drenaje peritoneal y/o laparotomía con resección y enterostomía. (2, 16)

Después del tratamiento pueden existir secuelas en el recién nacido, estas pueden ser tempranas como desnutrición, insuficiencia renal y hepática, sepsis y un posible bajo neurodesarrollo, o tardías como quistes entéricos, colestasis, síndrome de intestino corto y síndrome de malabsorción intestinal (16).

Como hemos mencionado anteriormente, el diagnóstico de ECN es de carácter clínico, a veces no es tan específico para esta patología y su evolución a perforación es muy difícil de predecir.

1.9. Predicción de diagnósticos mediante redes neuronales artificiales

Dentro de los modelos matemáticos de tipo aprendizaje automático (conocido como machine learning) se encuentran las redes neuronales artificiales (ANN, de sus siglas en inglés). Estas se han usado considerablemente para la optimización de procesos, debido a que siguen relaciones no-lineales entre las variables y son capaces de trabajar con muchos datos (6). Los modelos matemáticos no se basan en estadística sino que aprenden de los datos y su relación matemática. Las ANN utilizan un conjunto de datos para aprender y luego poder interpolar los datos y de esta manera solucionar un problema. Las ANN pueden realizar la predicción de datos como son pruebas bioquímicas, imágenes como ultrasonido entre otros ejemplos (35). Esta herramienta se empieza a implementar para el diagnóstico de enfermedades neonatales (36).

Se les conoce como neuronas artificiales ya que se basan en cómo las neuronas biológicas del cerebro humano procesan la información. Es decir, las neuronas biológicas reciben información a través de las dendritas, la procesan y dependiendo de si la información es de tipo activatoria o inhibitoria, entonces se supera un umbral y la neurona dispara una señal a través de su axón y que será recibido por otras neuronas. Con este principio de activación y transmisión de señal en un sistema biológico, surgen las redes neuronales artificiales, que utilizan potentes algoritmos de aprendizaje automático (6).

Los modelos muestran que cada nodo o unidad se conecta a otras unidades por medio de arcos dirigidos, lo cual es similar a la conexión axón – dendritas. Estas unidades realizan cálculos de la salida en función de las entradas recibidas, así mismo las salidas de las unidades funcionan como entradas de las siguientes unidades neuronales. Los modelos de redes neuronales artificiales están conformados por una capa de neuronas de entrada, una capa de neuronas oculta (que aprende de la información e integra todos los datos) y una capa de neuronas de salida, acopladas cada una de ellas a algoritmos de aprendizaje y funciones matemáticas (Figura 1). La función de aprendizaje por este método matemático permite conjuntar un número de datos y con ello alimentar el algoritmo para que tenga la capacidad de diferenciar y delimitar los datos importantes con los cuales trabajará, creando un modelo predictivo (7). Nuestro grupo de investigación ha trabajado con modelos de redes para predecir datos bioquímicos en sangre de cordón umbilical a partir del peso y talla de la madre (8).

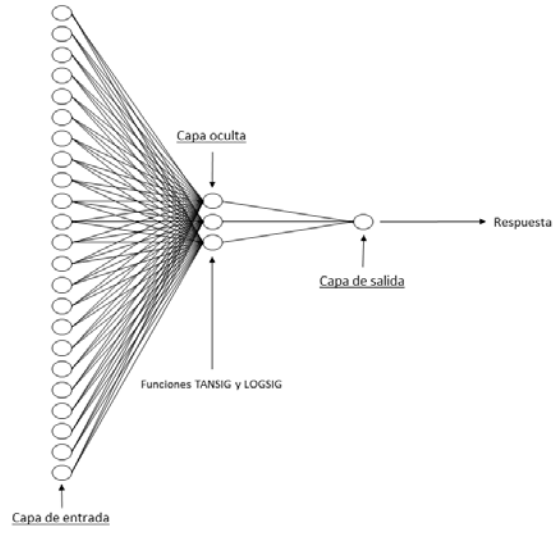


Figura 1. Capas de las redes neuronales.

2. Metodología

El presente trabajo forma parte de un proyecto de investigación aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. Se realizó en el Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular en estrecha colaboración con la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Es un estudio retrospectivo (2015-2017) cuyo objetivo fue el desarrollo de un modelo matemático de predicción que además permitiera identificar factores para predecir ECN y perforación intestinal por ECN en neonatos prematuros menores de 34 SDG, en comparación con neonatos que no desarrollaron ni ECN ni perforación nombrados grupo control.

El diagrama de flujo se encuentra en el anexo 7.

2.1. Base de datos

A partir de una extensa búsqueda bibliográfica sobre los factores clínicos asociados a ECN así como ECN + P y en conjunto con los médicos neonatólogos de la UCIN, se definieron 115 variables maternas y neonatales de relevancia (Anexo 1).

A partir de expedientes del archivo clínico y archivo digital del INPer se obtuvieron las 115 variables para un grupo de 78 neonatos. Se eliminaron dos pacientes, uno debido a la falta de algunas variables que no se encontraron en los expedientes clínicos y otro cuya madre tenía VIH lo cual podría interferir con la relación de otras patologías maternas mayormente presentes, obteniendo un total de Controles (n=27), casos de ECN (n=23) y casos de ECN con perforación (n=26).

2.2. Características de la población de estudio

Se seleccionaron neonatos menores de 34 semanas de gestación sin ECN, con ECN y ECN + P, excluyendo síndromes genéticos, anomalías cromosómicas y malformaciones intestinales. Las características clínicas y antropométricas maternas y neonatales se encuentran en los Anexos 3 y 4.

2.3. Análisis estadístico

Una vez completada la base de datos con las variables de estudio, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) con una prueba poshoc (Tukey) por medio del programa GraphPad Prism 7 para analizar los parámetros clínicos y tener

información de la población de estudio, así como encontrar las variables que alimentarían al modelo de predicción. Se considero significancia estadística con una $p < 0.05$. Los resultados fueron expresados como la Media +/- el error estándar de la media de los grupos Control, ECN y ECN + P.

2.4. Modelo matemático de predicción mediante ANN

Se procedió a insertar las 115 variables a una nueva hoja de trabajo de MatLab para que fueran analizadas por el programa con las formulas TANSIG y LOGSIG esperando tener un error menor de 10^{-12} , probando coeficientes donde se espera que termine la operación para obtener las variables más importantes.

La base de datos (N=76) se partió al azar, en un 80% de datos para el aprendizaje (n=60 neonatos) y un 20% de datos (n=16) para la validación del modelo.

Para el aprendizaje de las redes neuronales artificiales, se utilizó un modelo de Back-propagation (37) con un algoritmo de aprendizaje de Levenberg-Marquardt (38) que permite integrar la información, todo esto programado con el software MatLab - Neural Network Toolbox. Estos modelos están basados en tres capas de información: la capa de entrada, la capa oculta y la capa de salida (Figura 2). La capa de entrada tiene las variables que permitirán predecir el diagnóstico que es la capa de salida mientras que la capa oculta tiene las funciones llamadas de transferencia responsables de procesar la información de manera que los datos simulados sean lo más parecidos a los datos experimentales.

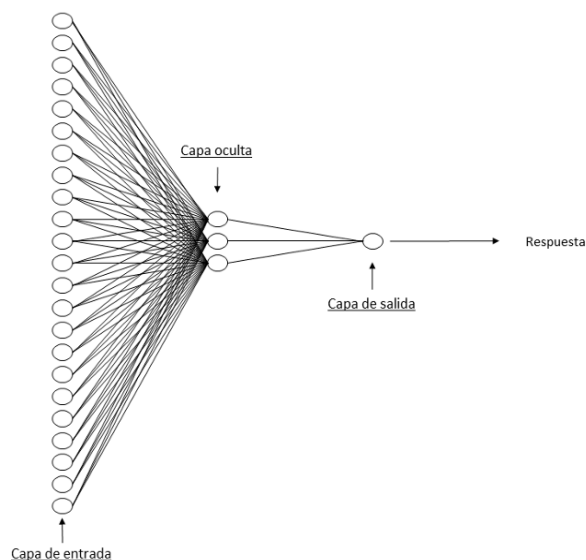


Figura 2. Entrada, procesamiento y respuesta de las redes neuronales.

El modelo de ANN se alimentó con las variables clínicas (entradas o nodos) así como el desenlace a predecir que es: no ECN (Control), ECN o ECN + P (salida del modelo).

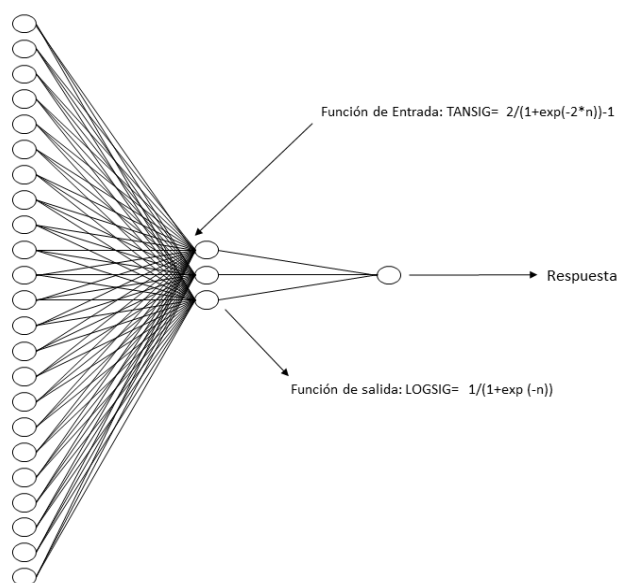


Figura 3. Funciones que se utilizan para analizar los datos introducidos y dar la respuesta de salida.

Posteriormente se realizó un análisis de sensibilidad para identificar las variables de mayor relevancia para la predicción de la enfermedad.

2.5. Validación estadística del modelo de predicción de ECN y perforación

Se realizó la prueba de intercepto-pendiente (39) que consiste en comparar los datos experimentales con los datos simulados por el modelo y realizar una regresión lineal entre estos datos, esperando tener un coeficiente de regresión $R^2 > 0.9$ con 95% de intervalo de confianza, así como un intercepto cercano a cero y una pendiente de 1, de acuerdo a la prueba T de Student.

2.6. Análisis de sensibilidad

Se realizó una comparación de la importancia relativa de cada variable en la predicción, es decir se identificó el porcentaje que cada variable de entrada aporta para estimar la salida del modelo.

3. Resultados

Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) para las distintas variables maternas y neonatales en los tres grupos de estudio: neonatos sin ECN (Control), neonatos que desarrollaron ECN (ECN) y neonatos con perforación intestinal asociada a ECN (ECN + P) para poder definir las variables que tenían significancia estadística y tendencia al desarrollo de ECN y perforación por ECN.

3.1. Factores de riesgo maternos

3.1.1. Características maternas

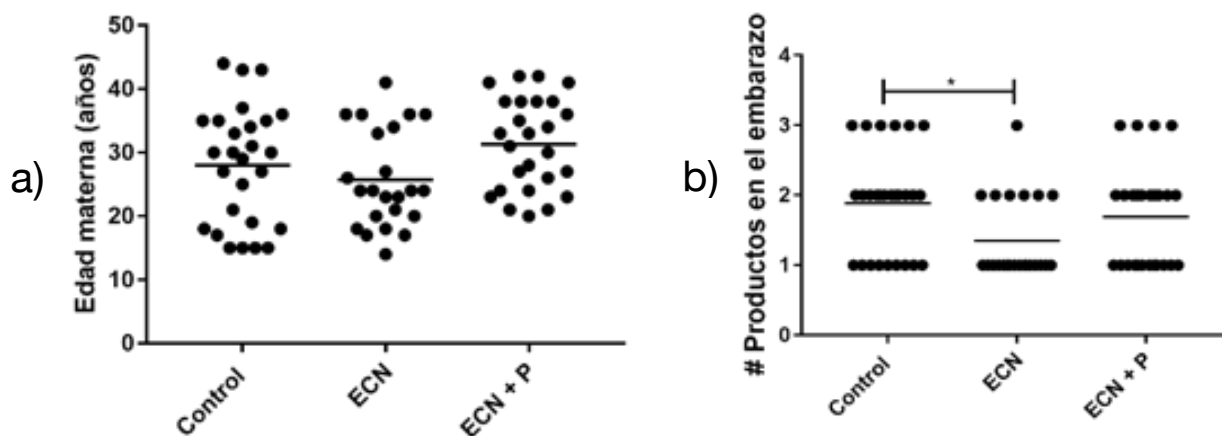


Figura 4. a) La edad materna se encontró en un intervalo de 14 - 44 años, notándose que en el grupo ECN se encuentran en su mayoría madres con edad <26 años comparadas con en el grupo ECN + P , donde se obtuvo una $F=0.334$ y $p =0.7171$. b) El número de productos en el embarazo se encontró una $F=3.795$ y $p =0.0270$, con una significancia * $p <0.05$ entre los grupos Control (mayormente gemelos) y ECN (especialmente hijo único), mientras que ECN + P son principalmente gemelos.

3.1.2. Patología materna

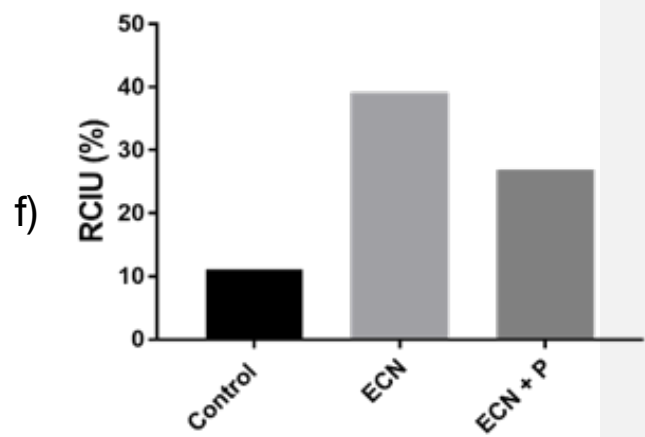
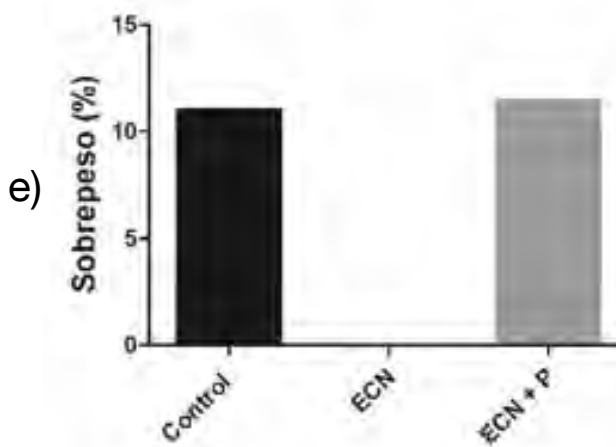
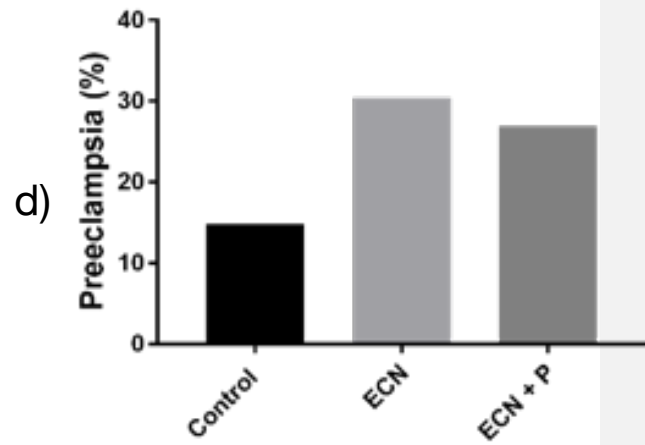
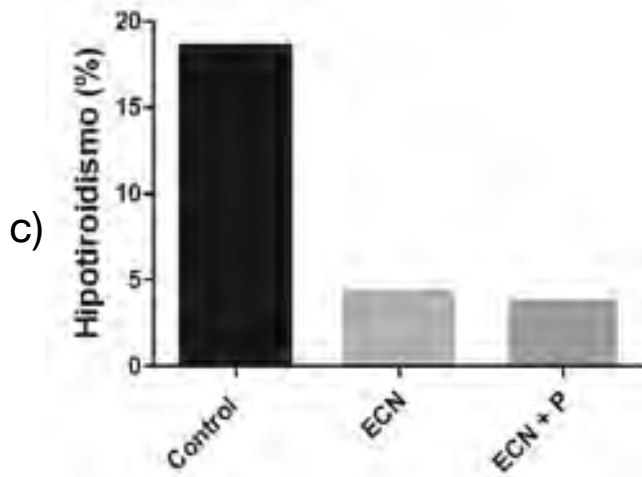
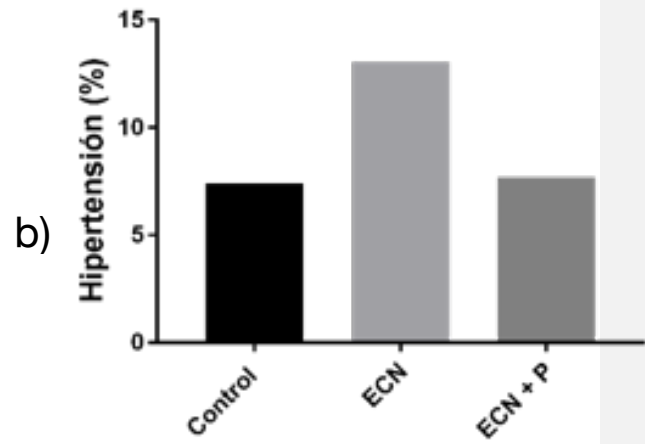
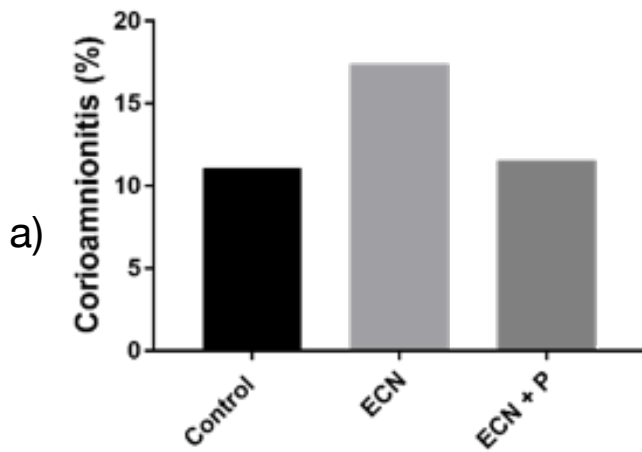


Figura 5. Las patologías maternas no mostraron diferencia significativa, sin embargo se observó con mayor frecuencia corioamnionitis, hipertensión y preeclampsia en el grupo ECN, mientras que en el grupo Control se encontró un mayor número de madres con hipotiroidismo. Valor estadístico con respecto al grupo Control, ECN y ECN + P, de acuerdo a su patología: a) $F=0.2512$ y $p=0.7786$. b) $F=0.1353$ y $p=0.8736$. c) $F=2.212$ y $p=0.1168$. d) $F=0.9389$ y $p=0.3957$. e) $F=1.412$ y $p=0.2503$. f) La RCIU no tuvo significancia, no obstante se encontró en mayor presencia en neonatos con ECN con un valor estadístico $F=2.724$ y $p=0.0723$.

Aunque no se encontraron diferencias significativas entre las patologías maternas y el diagnóstico de ECN y ECN +P, se observaron tendencias por lo que las patologías maternas también fueron seleccionadas como variables para el modelo de predicción.

3.2. Factores de riesgo neonatales

3.2.1. Características neonatales al nacimiento

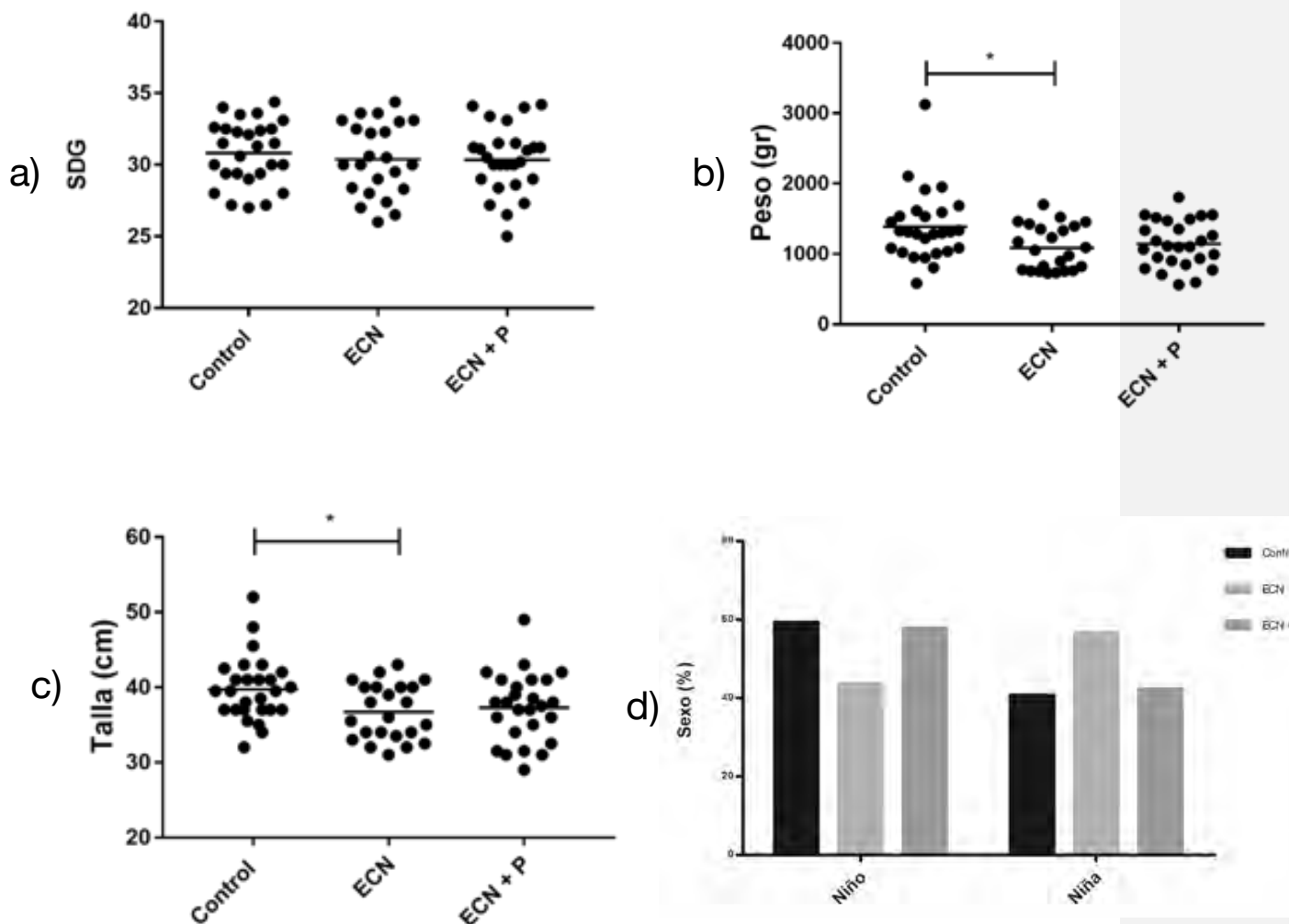
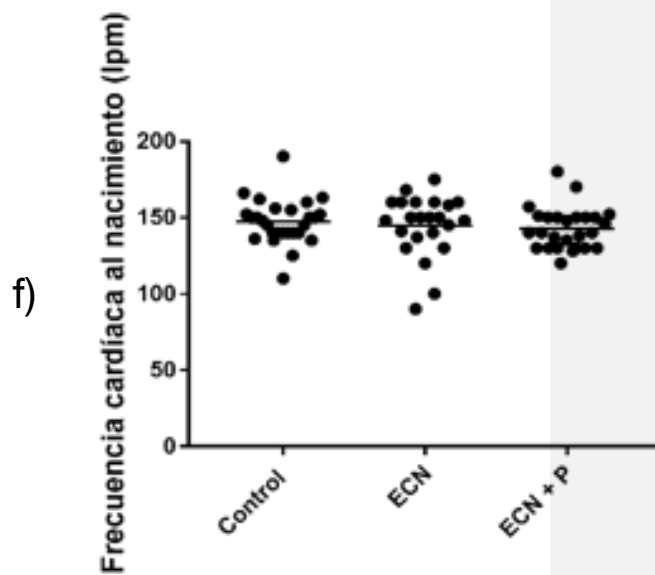
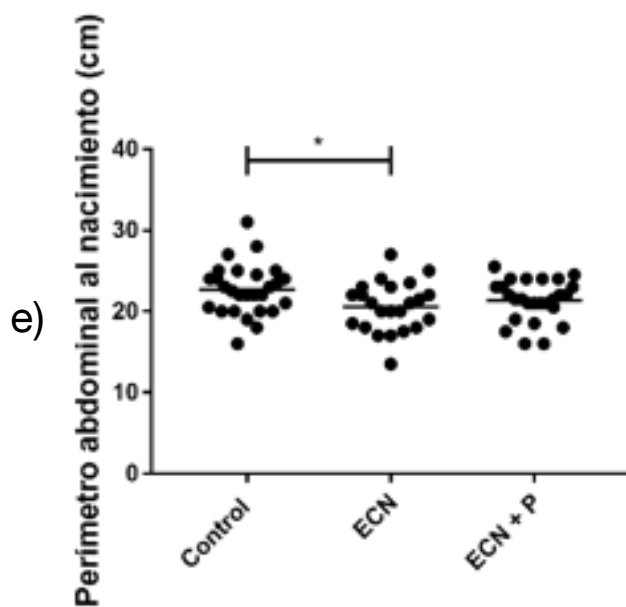
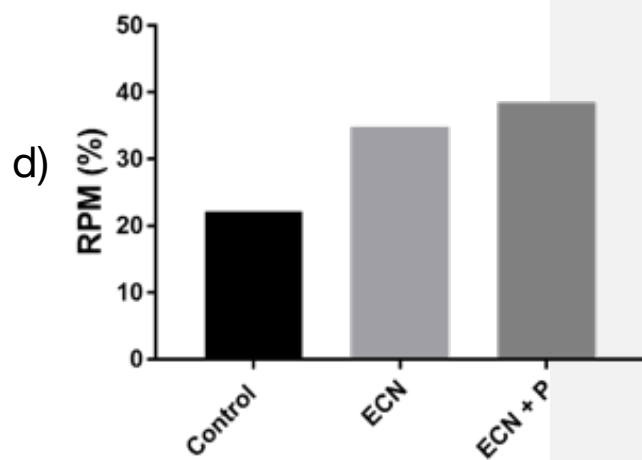
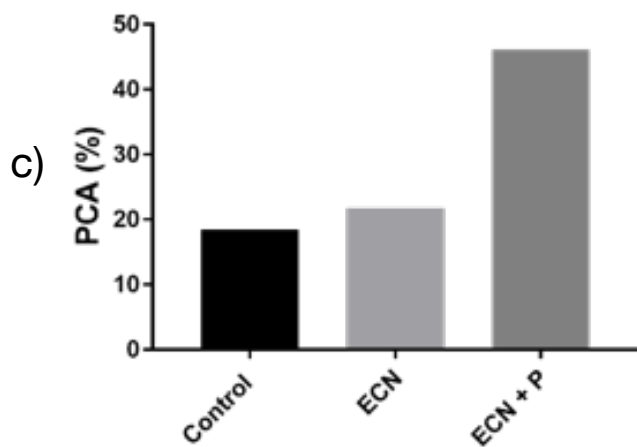
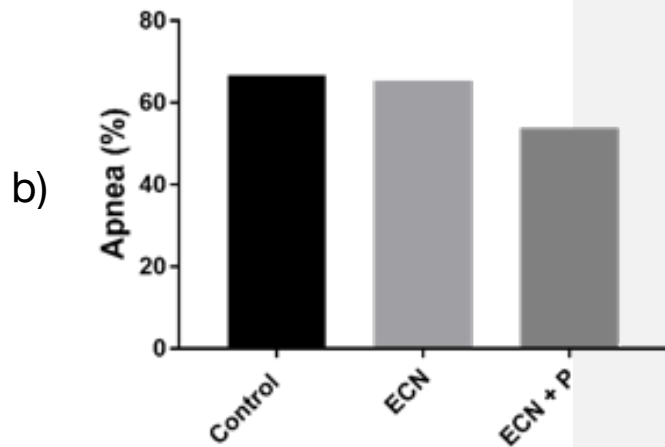
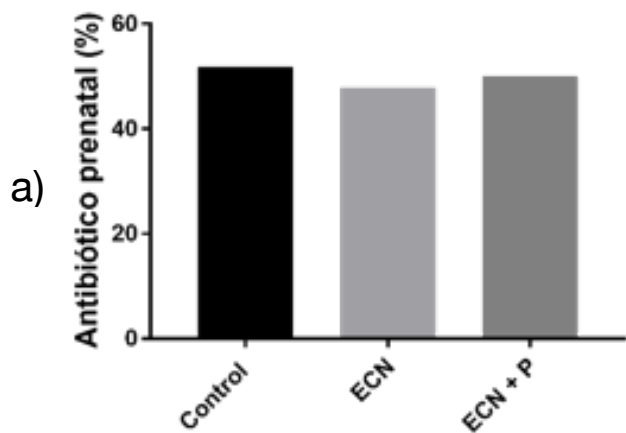


Figura 6. a) Las SDG se encontraron en un intervalo de 25 - 34, donde el grupo Control tuvo alrededor de 31 semanas, mientras que los grupos ECN y ECN + P tuvieron en su mayoría menos de 30 semanas, donde se obtuvo una $F=0.334$ y $p =0.7171$. b) Se encontró que el grupo ECN tuvo un peso significativamente menor que el grupo Control con una $F=4.188$ y $p =0.0190$ teniendo una significancia * $p <0.05$. c) En la talla se observó una diferencia significativa * $p <0.05$ entre el grupo Control y ECN, donde se obtuvo una $F=3.769$ y $p =0.0277$. d) El sexo del neonato no tuvo significancia por los valores de $F=0.719$ y $p =0.4907$, sin embargo en los grupos Control y ECN + P se presenta comúnmente niño, mientras que en ECN se observa mayormente niña.

3.2.2. Factores de riesgo al nacimiento



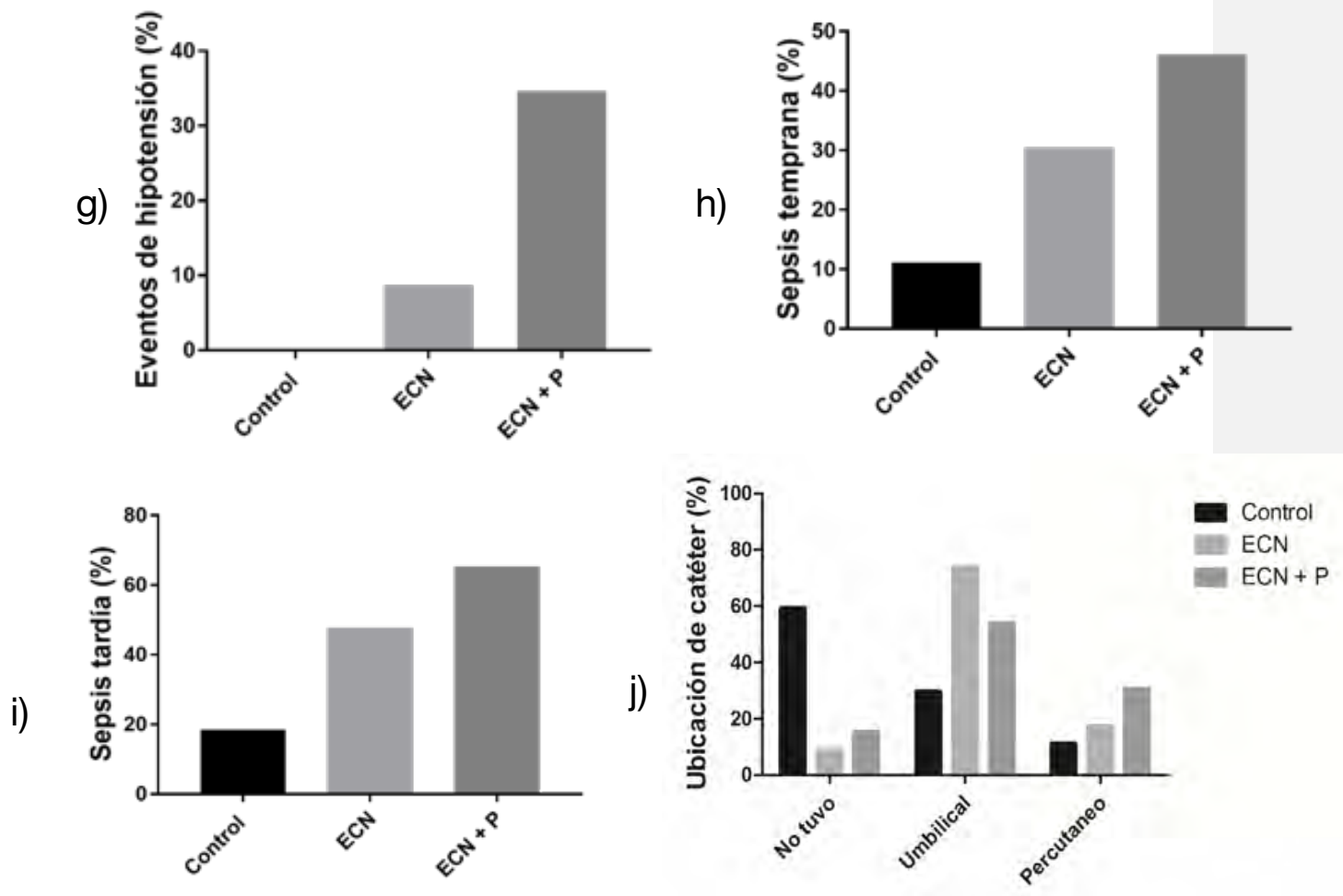


Figura 7. a) La administración de antibiótico prenatal se presentó uniforme entre los grupos Control, ECN y ECN + P, donde se obtuvo una $F=0.03871$ y $p=0.9620$. b) Para la apnea se observaron valores similares entre los 3 grupos donde se calculó una $F=0.5271$ y $p=0.5926$. c) La PCA no tuvo significancia, sin embargo se encontró un mayor número de casos en el grupo ECN + P donde los valores estadísticos mostraban una $F=2.988$ y $p=0.0566$. d) Para RPM no se encontró significancia con valores de $F=0.872$ y $p=0.4224$, pero observamos un aumento en los grupos ECN y ECN + P (34% /40%) con respecto al Control teniendo un valor de 20%. e) Se notaron diferencias significativas en el perímetro abdominal (cm), con los grupos ECN y ECN + P <22 cm en comparación con el grupo control ($*p < 0.05$) con un valor de $F=3.248$ y $p=0.0446$. f) La frecuencia cardíaca (lpm) no tuvo significancia con valores de $F=0.4971$ y $p=0.6103$, no obstante los grupos ECN y ECN + P se encontraron mayormente <147 lpm. g) Los eventos de hipotensión tuvieron datos significativos donde se obtuvo una $F=8.034$ y $p=0.0007$, definiendo un mayor número de casos en ECN + P, seguido de ECN y del Control ($p < 0.005$). h) La presencia de sepsis temprana con valores de $F=4.26$ y $p=0.0178$, mostrando significancia principalmente en grupos ECN y ECN + P. i) La sepsis tardía tuvo una significancia obteniendo valores de $F=6.913$ y $p=0.0018$ donde se observó que esta presente principalmente en ECN y ECN + P. j) Para la ubicación del catéter observamos significancia en los grupos ECN y ECN + P que presentaron principalmente catéter umbilical mientras que el control en su mayoría no tenía y el grupo ECN + P presentó catéter percutáneo, obteniendo una $F=9.893$ y $p=0.0002$.

3.3. Factores de riesgo neonatales durante la hospitalización

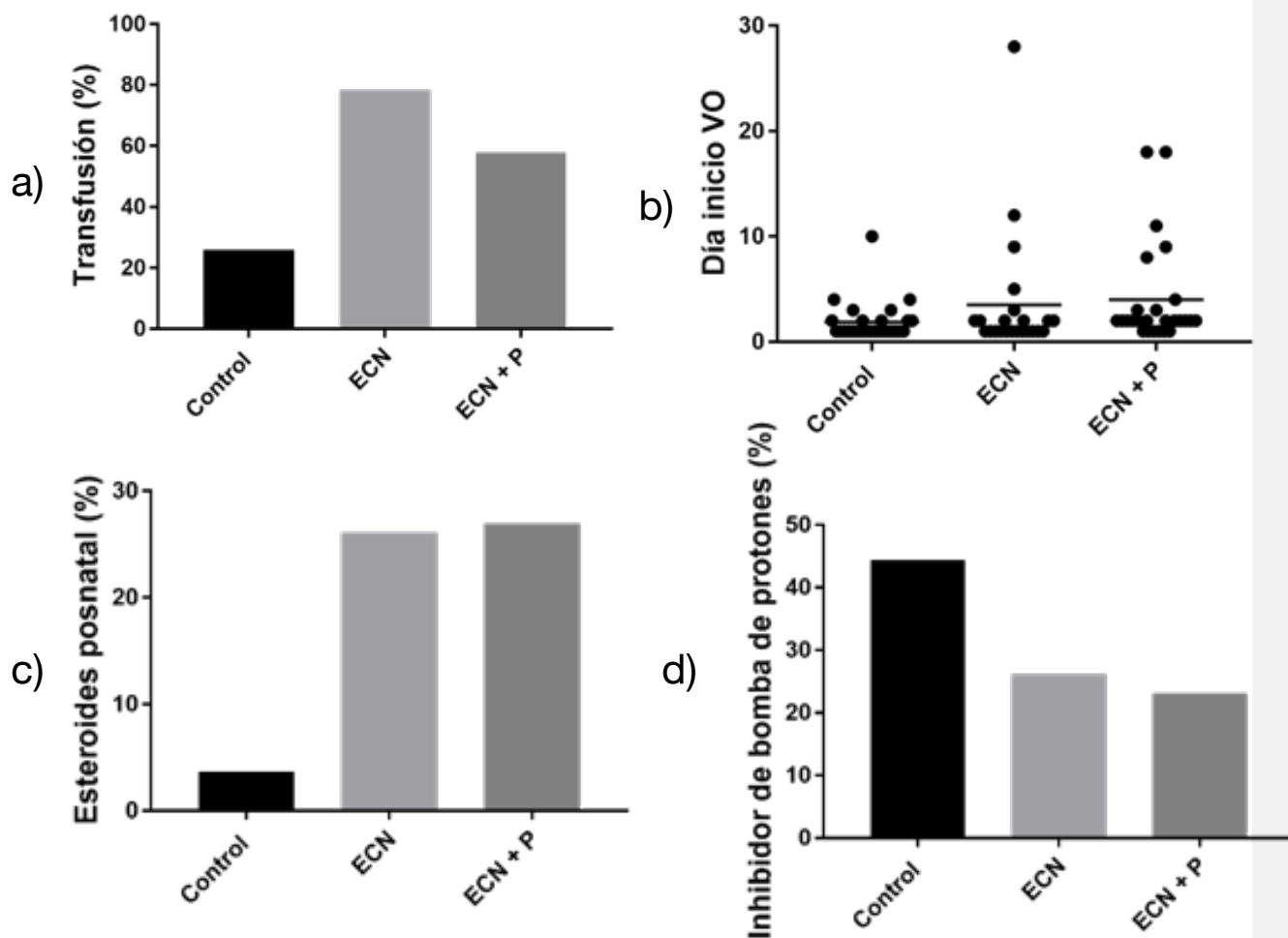


Figura 8. a) La transfusión mostró valores de $F=8.279$ y $p=0.0006$ entre el grupo Control con los grupos ECN y ECN + P, presentándose $>50\%$ de los casos. b) No se encontró significancia entre los grupos Control, ECN y ECN + P por los valores de $F=1.607$ y $p=0.2074$ para el inicio de la vía oral, sin embargo el día de inicio de vía oral promedio de los grupos ECN y ECN + P es >3 días. c) Se observó una diferencia significativa por los valores de $F=3.152$ y $p=0.0486$ en el uso de esteroides posnatales, notándose una mayor administración en los grupos ECN y ECN + P. d) La administración de medicamentos inhibidores de la bomba de protones fue mayormente usado en el grupo Control, con respecto a los grupos ECN y ECN + P en los que se usó $<26\%$, obteniendo valores de $F=1.607$ y $p=0.2074$.

3.4. Factores de riesgo neonatales en la reanimación

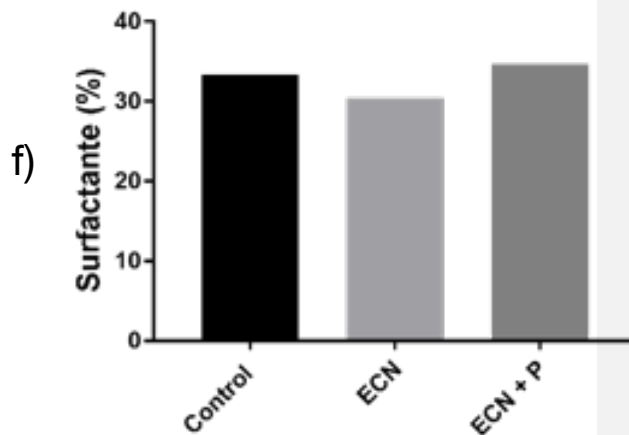
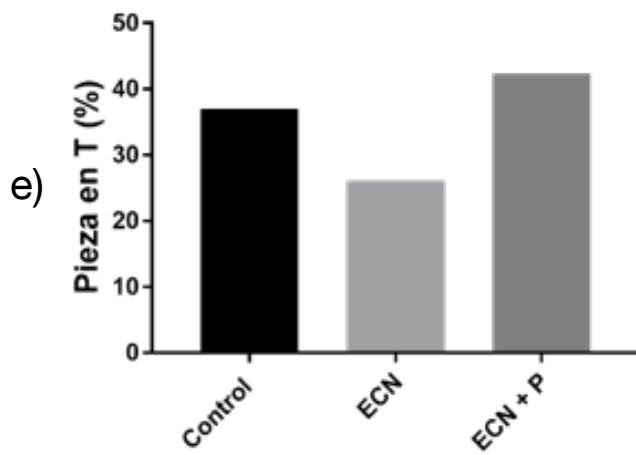
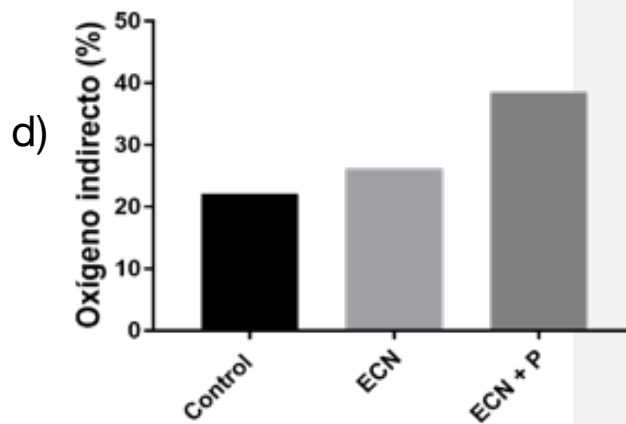
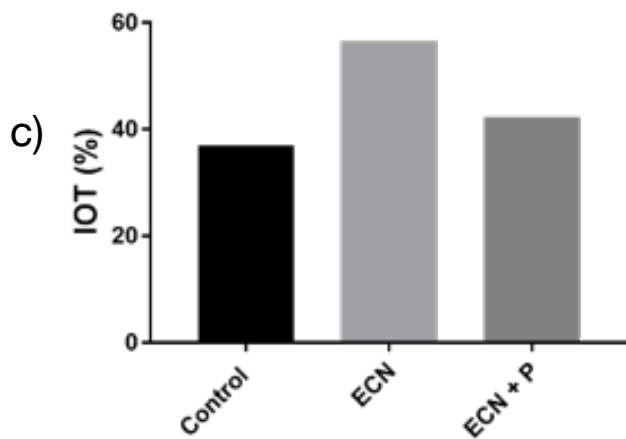
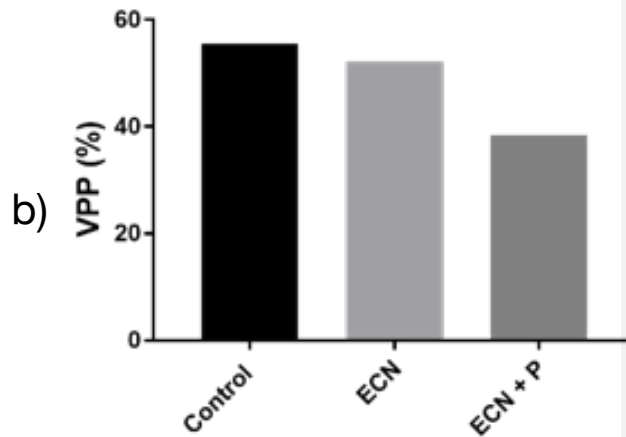
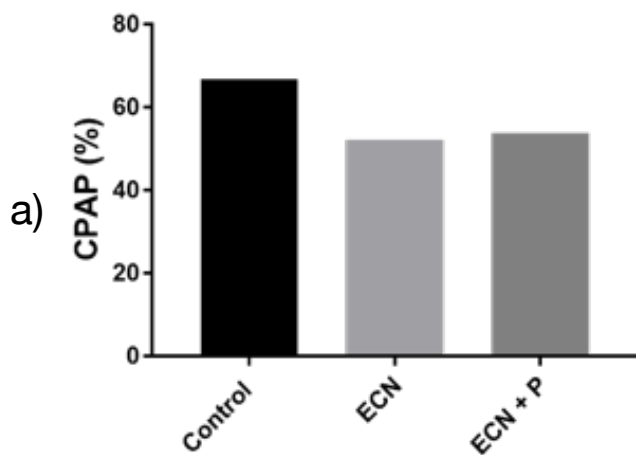


Figura 9. Las técnicas de reanimación no tuvieron significancia, sin embargo fueron empleadas >53% en el grupo Control la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) y ventilación por presión positiva (VPP), con respecto a los grupos ECN y ECN + P. a) El porcentaje de CPAP entre el grupo Control, ECN y ECN + P presentó una $F=0.6531$ y $p=0.5235$. b) Porcentaje de VPP entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.9873$ y $p=0.3775$. El uso de las técnicas de reanimación como intubación orotraqueal (IOT) y oxígeno indirecto fueron usadas >23% en los grupos ECN y ECN + P, con respecto al grupo Control. c) Porcentaje de IOT entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.9873$ y $p=0.3775$. d) Porcentaje de oxígeno indirecto entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.9003$ y $p=0.4109$. La aplicación de la pieza en T y surfactante no mostró diferencia entre los grupos Control, ECN y ECN + P. e) Porcentaje de pieza en T entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.7067$ y $p=0.4966$. f) Porcentaje de surfactante entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.04822$ y $p=0.9530$.

3.5. Estudios de laboratorio

3.5.1. Biometría hemática al nacimiento

Cuadro 2. Valores normales de biometría hemática en neonatos, de acuerdo al laboratorio clínico del INPer.

| Conteo de células | Rango de valores normales |
|-------------------|---------------------------------|
| Leucocitos | 8 - 30 miles/mm ³ |
| Neutrófilos | 2.5 -14 miles/mm ³ |
| Plaquetas | 100 - 470 miles/mm ³ |

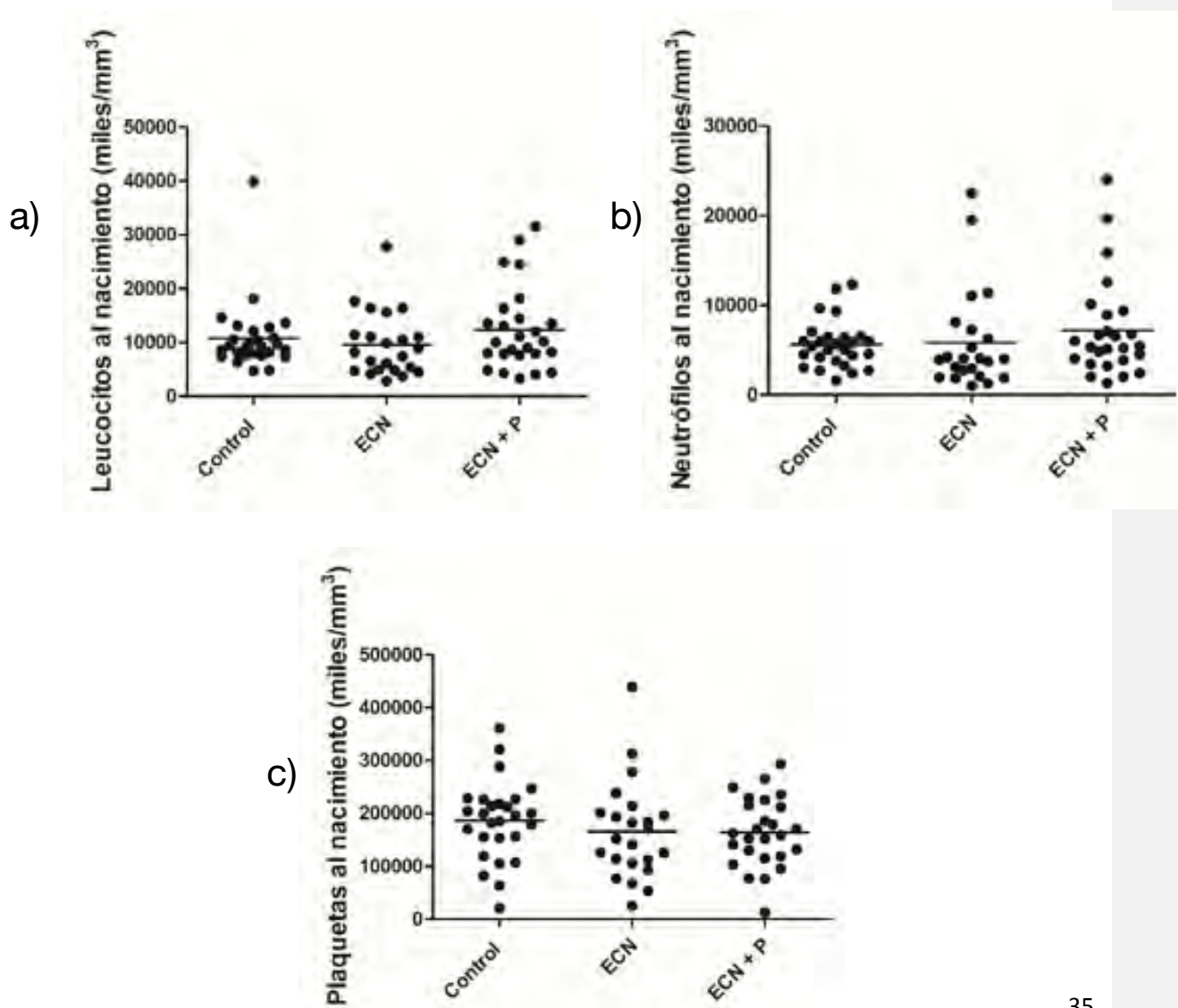


Figura 10. La biometría hemática al nacimiento no tuvo significancia, sin embargo se observó un mayor número de leucocitos en el grupo ECN + P que podría ir en aumento los siguientes días, lo cual indicaría un proceso inflamatorio en los grupos ECN y ECN + P, como se coteja con los valores normales del INPer de la tabla 2. a) Número de Leucocitos al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=1.017$ y $p=0.3666$. b) Número de Neutrófilos al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.8128$ y $p=0.4476$. c) Número de plaquetas al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.6706$ y $p=0.5145$. Todo los valores en cada grupo se encuentran dentro del valor normal, por ello no se detecta que exista algún problema, sin embargo los leucocitos pueden estar llegando a los límites altos o bajos lo cual podría indicar un proceso inflamatorio en días posteriores.

3.5.2. Gasometría al nacimiento

Cuadro 3. Valores normales de gasometría en neonatos.

| Prueba | Valores normales |
|--------------------------|------------------|
| pH | 7.28 ± 0.07 |
| pCO ₂ (mm Hg) | 49.9 ± 14.2 |
| HCO ₃ (meq/L) | 23.1 ± 2.8 |
| DB (meq/L) | -3.6 ± 2.8 |

(13)

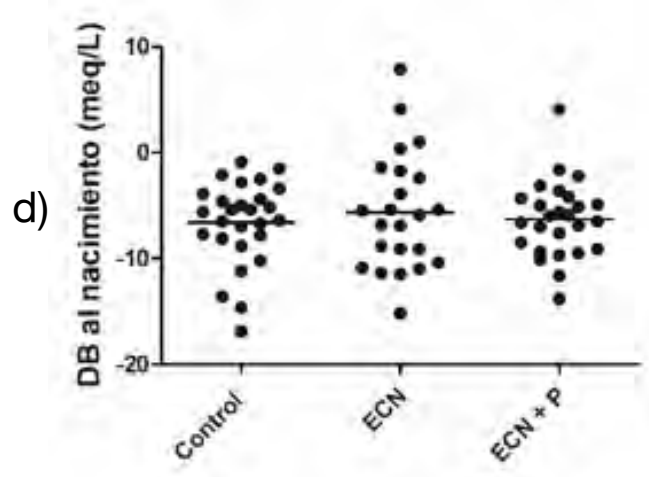
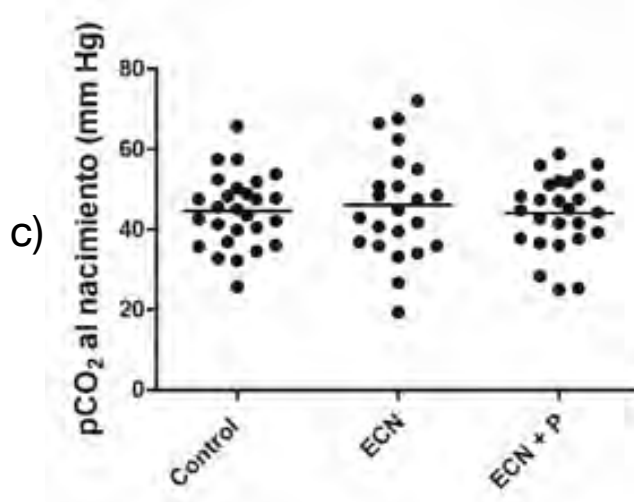
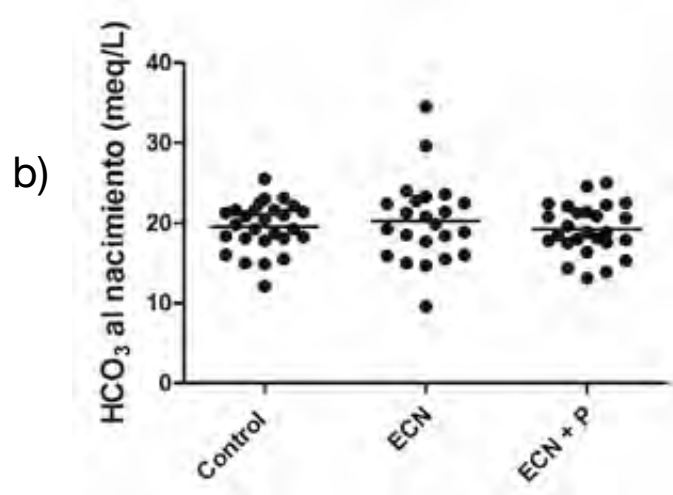
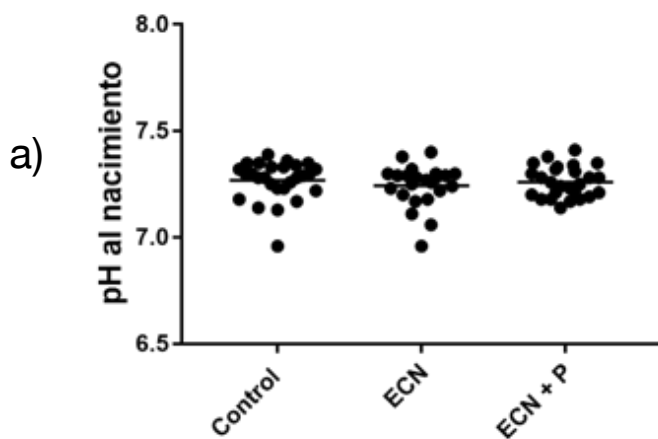


Figura 11. En las pruebas de gasometrías no se encontró significancia, sin embargo se observó que los grupos ECN y ECN + P tienen una mayor distribución entre los intervalos normales con respecto al grupo Control, en comparación con los valores normales obtenidos en la literatura mostrados en la tabla 3. a) Valores de pH al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.5502$ y $p=0.5792$. b) Valores de HCO_3 al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.4501$ y $p=0.6393$. c) Valores de pCO_2 al nacimiento entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.2133$ y $p=0.8084$. d) Valores de diferencia de bases (DB) entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.3164$ y $p=0.7297$. El pH normal y con los valores de pCO_2 y HCO_3 a la baja indican una acidosis metabólica para mantener la osmolaridad fisiológica.

3.5.3. Signos vitales al nacimiento

Cuadro 4. Tensión arterial diastólica y sistólica en neonatos prematuros.

| Peso al nacer (gr) | Tensión Arterial Diastólica (mm Hg) | Tensión Arterial Sistólica (mm Hg) |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 500 – 750 | 26-36 | 50-62 |
| 751 – 1000 | 23-36 | 48-59 |

(14)

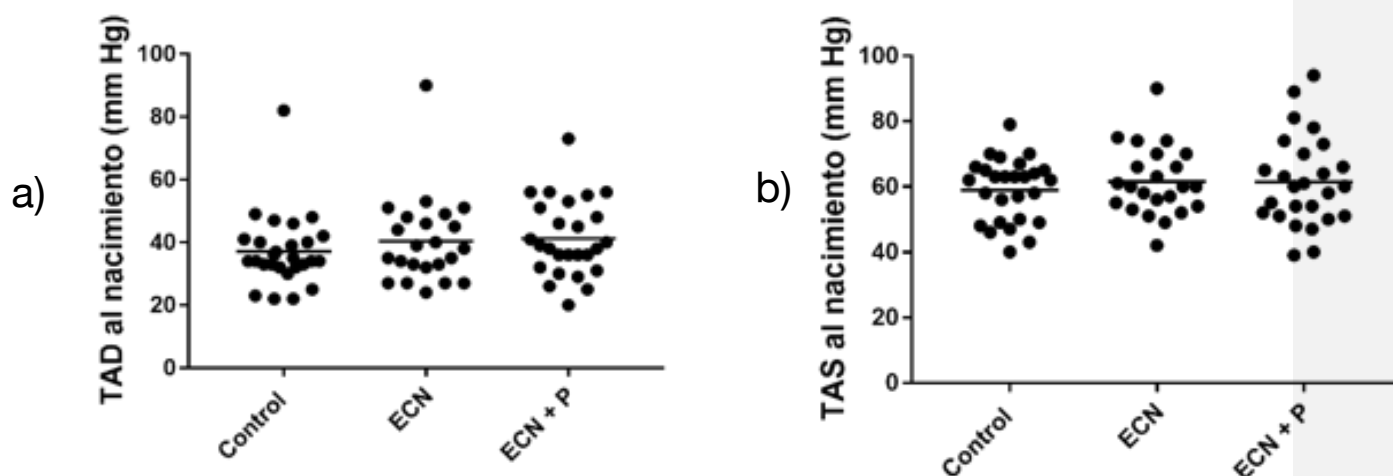


Figura 12. Observamos que en las pruebas de tensión arterial diastólica (TAD) y tensión arterial sistólica (TAS), los grupos ECN y ECN + P se encontraron en su mayoría >60 mm Hg para TAS y >38 mm Hg para TAD, en comparación con los valores normales obtenidos de la literatura, (Tabla 4). a) Valores de TAD al nacimiento (mm Hg) entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.7706$ y $p=0.4665$. b) Valores de TAS al nacimiento (mm Hg) entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.4194$ y $p=0.6590$.

3.6. Tipo de alimentación durante la estancia hospitalaria

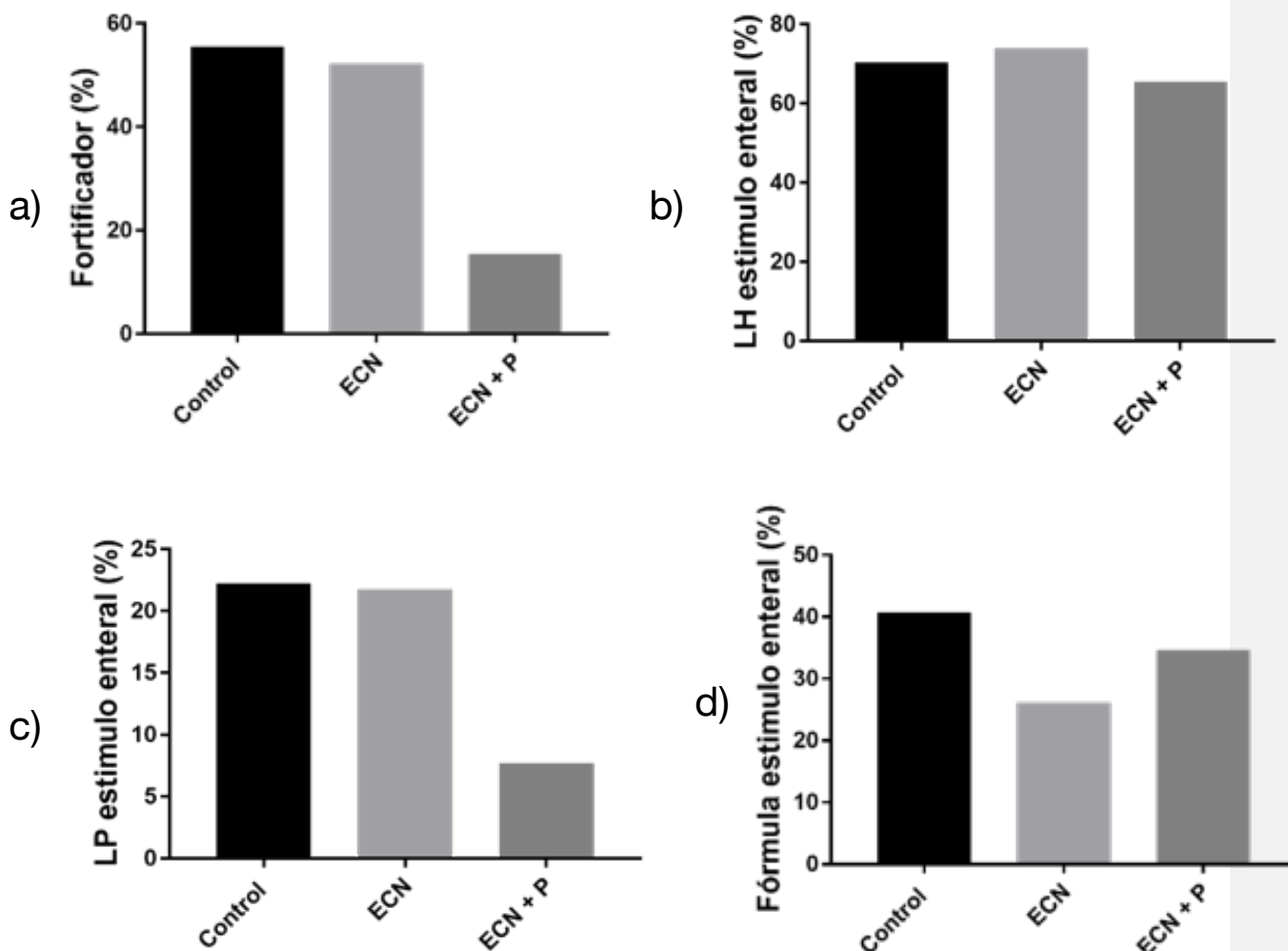


Figura 13. a) El uso de fortificador tuvo una $F=5.929$ y $p = 0.0041$, con significancia de $p < 0.005$., mostrando que los neonatos con ECN + P tuvieron menos administración de éste en comparación con los otros grupos.

El tipo de leche en el estímulo enteral no tuvo significancia, no obstante se observó que a mayor estímulo enteral temprano, la incidencia en el desarrollo de ECN y perforación sería mayor. b) Porcentaje de LH estímulo enteral entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.207$ y $p = 0.8135$. c) Porcentaje de LP estímulo enteral entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=1.227$ y $p = 0.2992$. d) Porcentaje de fórmula estímulo enteral entre el grupo Control, ECN y ECN + P con una $F=0.5795$ y $p = 0.5627$.

3.7. Tipo de alimentación al diagnóstico de enterocolitis necrosante

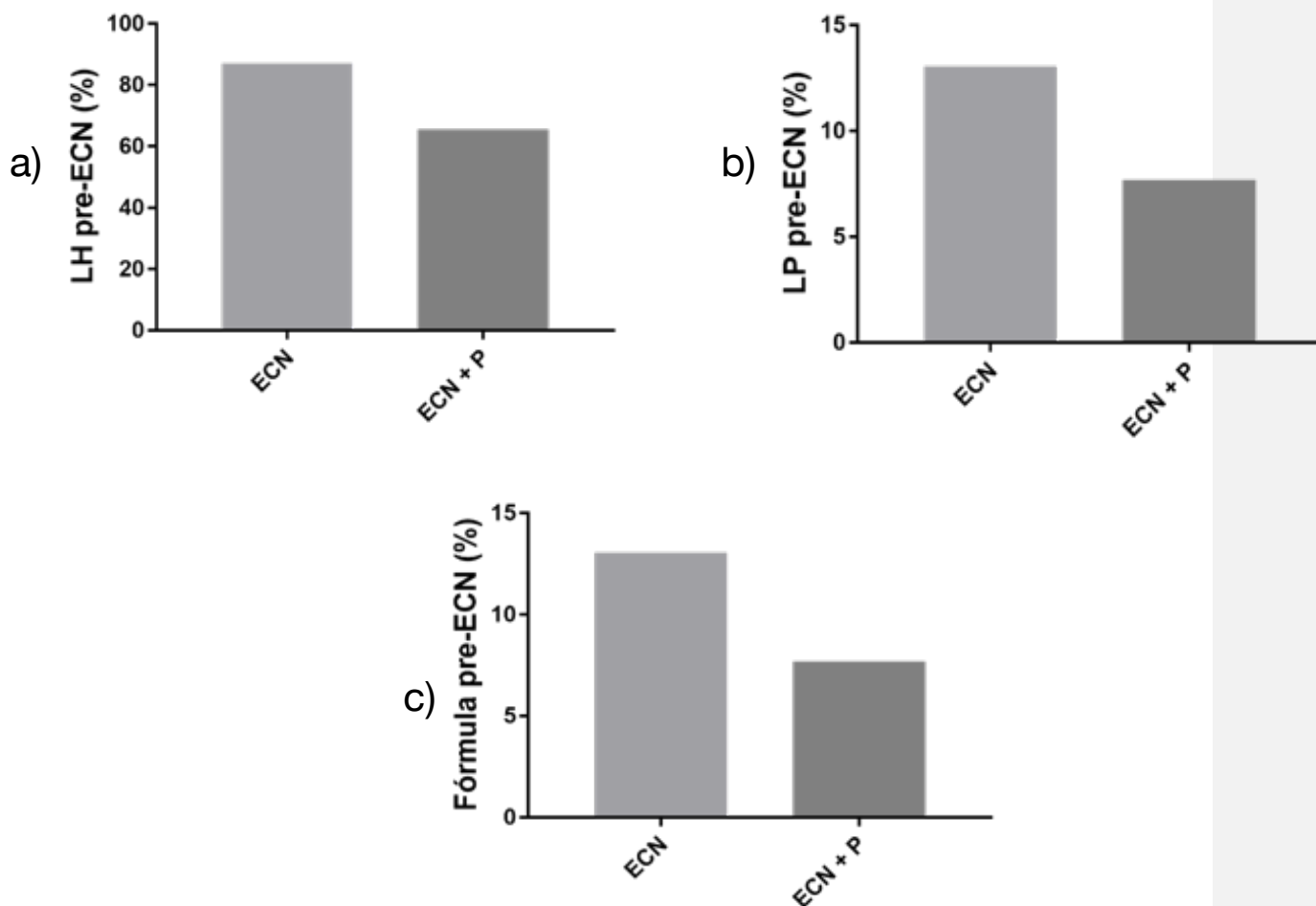


Figura 14. El tipo de alimentación al diagnóstico no mostró significancia entre los grupos, sin embargo se puede observar que la alimentación continúa de leche humana (LH), leche pasteurizada (LP) y leche de fórmula (LF) se encontró en mayor porcentaje en neonatos con ECN en comparación con ECN + P. a) Porcentaje de LH pre-ECN entre el grupo ECN y ECN + P con una $F=1.773$ y $p =0.1770$. b) Porcentaje de LP pre-ECN entre el grupo ECN y ECN + P con una $F=0.731$ y $p =0.4849$. c) Porcentaje de fórmula pre-ECN entre el grupo ECN y ECN + P con una $F=0.731$ y $p =0.4849$.

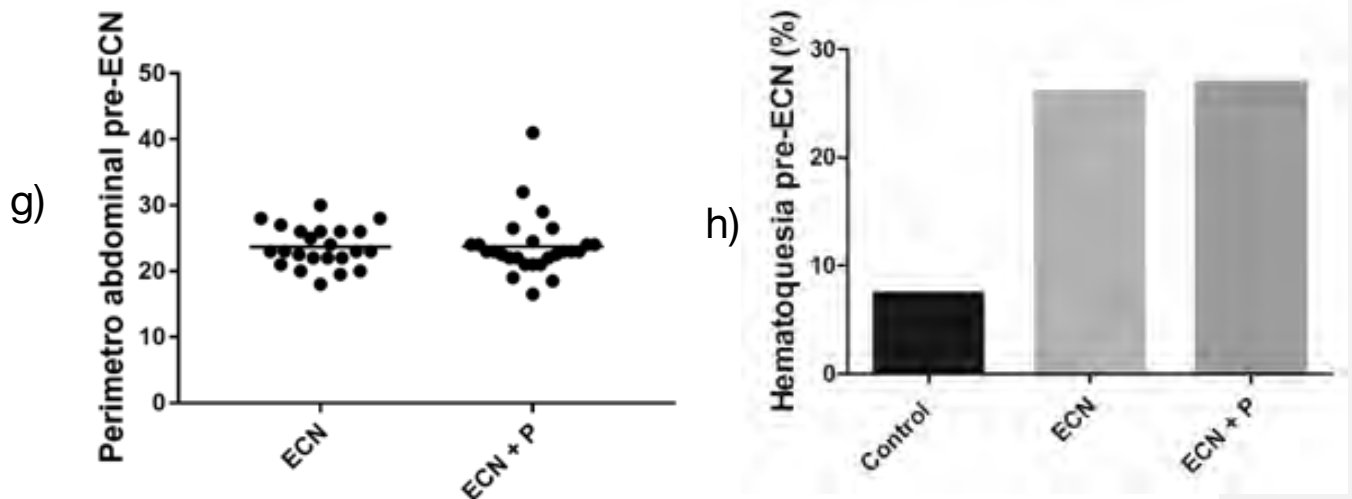


Figura 15. a) El uso de antibióticos previos al DX muy parecido entre neonatos que desarrollaron ECN y perforación, obteniendo una $F=1.206$ y $p=0.2773$. b) El número de esquemas no tuvo significancia, con una $F=1.306$ y $p=0.2773$, sin embargo se nota un mayor número de esquemas en los grupos ECN y ECN + P, con respecto al Control. c) El día de DX de ECN tuvo una $F=36.89$ y $p=0.0001$, con una significancia **** $p < 0.0001$ entre el grupo ECN y ECN + P, donde el grupo ECN + P presentó ECN especialmente entre los primeros 5 días y el grupo ECN principalmente entre los días 6 – 20. d) El día de perforación fue principalmente en los primeros días de nacimiento. e) La frecuencia cardiaca al DX indico una $F=8.330$ y $p=0.5604$. entre los grupos ECN y ECN + P, donde también se puede notar que el grupo ECN tenía mayormente frecuencia cardiaca entre 146 ± 17 latidos por minuto (lpm) y ECN + P se encontraba 150 ± 18 lpm. f) El residuo previo al DX no muestra tendencia ya que son muy similares el porcentaje de residuo en los grupos ECN y ECN + P, debido a que la presencia de residuos es una característica de la ECN y perforación donde se obtuvo una $F=8.241$ y $p=0.9680$. g) El perimetro abdominal pre-ECN tuvo una $F=8.241$ y $p=0.0006$, con una significancia $P < 0.005$, donde los grupos ECN y ECN + P se encuentra 24 ± 3 centímetros (cm). h) El porcentaje de hematoquesia tuvo una $F=2.041$ y $p=0.1373$, sin embargo se observa una tendencia $>20\%$ en los grupos ECN y ECN + P.

Se identificaron las variables que presentaron diferencias significativas entre los 3 grupos de estudio, así como las que mostraron tendencias y se escogieron 23 variables (maternas y neonatales al nacimiento) para el aprendizaje del modelo de redes neuronales (ver Metodología).

3.9. Desarrollo del modelo de predicción de ECN por redes neuronales

Para el aprendizaje, se ingresaron las 23 variables de entrada del 80% de la base de datos (capa de entrada) así como el diagnóstico a predecir que fue: No ECN, ECN o ECN+P (capa de salida) y se fueron probando desde una neurona hasta llegar a 3 neuronas en la capa oculta para obtener la mejor predicción. La arquitectura del modelo final fue entonces de 23-3-1 (Figura 16). Las funciones matemáticas que dieron el mejor resultado fueron TANSIG y LOGSIG.

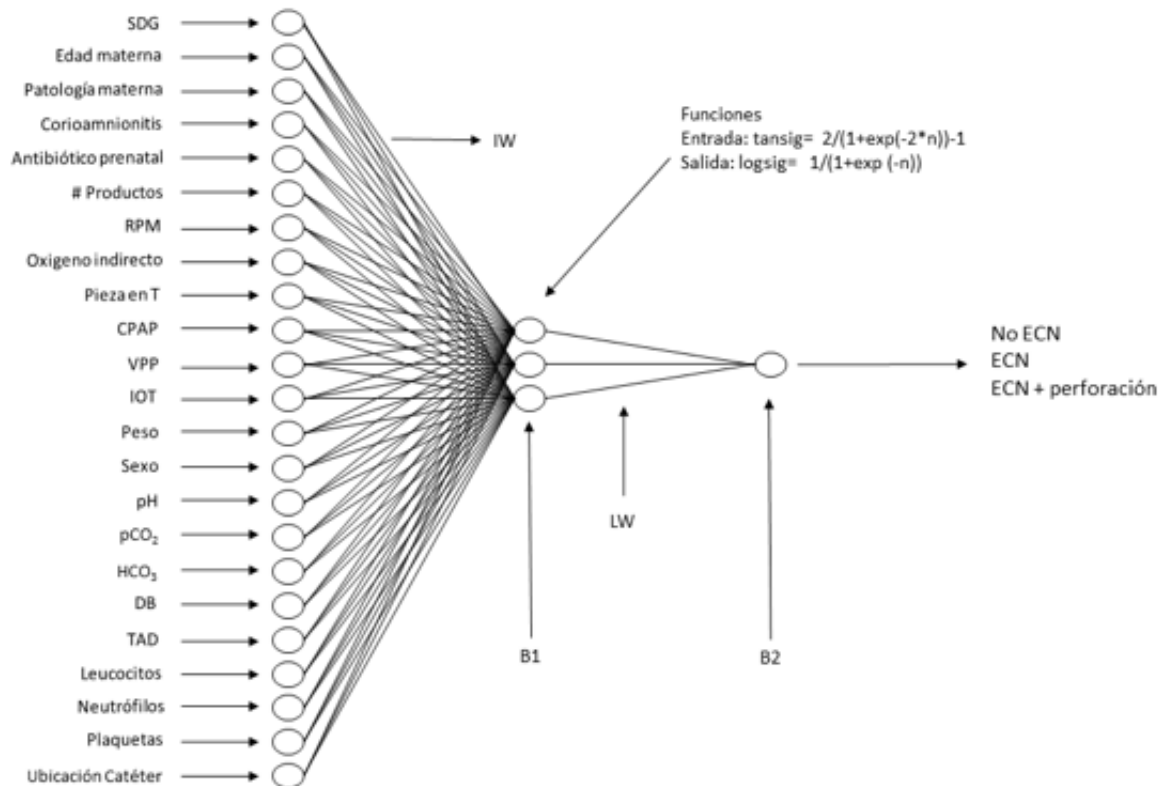


Figura 16. Arquitectura del modelo matemático con sus 23 entradas (variables clínicas materno-neonatales) y sus pesos o coeficientes (IW), la capa oculta de 3 neuronas (sus funciones TANSIG y LOGSIG) y exponencial de la neurona (B1), los valores de cada neurona (LW) y la capa de salida (B2) que da la respuesta No ENC, ECN y ECN + P.

Se procedió a la realización de una validación estadística del modelo con el otro 20% de la base de datos y se obtuvo un modelo con un 97.64% de confianza (el coeficiente de correlación fue $R^2=0.97642$)

Para la validación estadística del modelo de predicción de ECN y perforación se realizó la prueba intercepto-pendiente, donde se compara los datos experimentales con los datos simulados, obteniendo los valores de regresión lineal (Figura 17), donde el intercepto superior e inferior siendo cercanos a 0 y la pendiente superior e inferior siendo cercanas a 1 nos indica que los datos usados en el modelo son certeros y permiten que el diagnóstico sea adecuado.

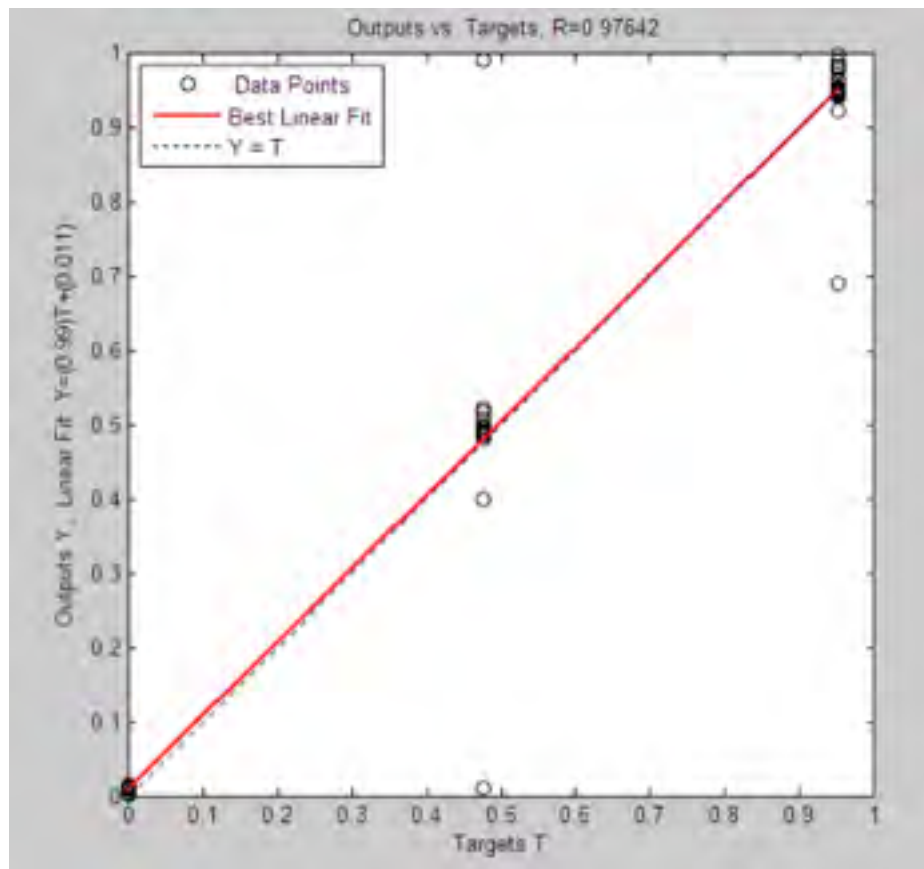


Figura 17. Regresión lineal de los datos experimentales (Target) contra los datos estimados (Output) de la base de datos, obteniendo un coeficiente de regresión $R^2=0.97642$.

Ecuación de la recta:

$$Y=0.9889(\text{Target}) + 0.0106$$

Cuadro 5. Prueba intercepto-pendiente.

| | Intercepto | Pendiente |
|----------|------------|-----------|
| Superior | 0.0607 | 1.0703 |
| Inferior | -0.0395 | 0.9074 |

Ya que el modelo fue validado, se realizó entonces un análisis para identificar las 23 variables clínicas maternas y neonatales que fueron las más importantes para la predicción del diagnóstico (Figura 17).

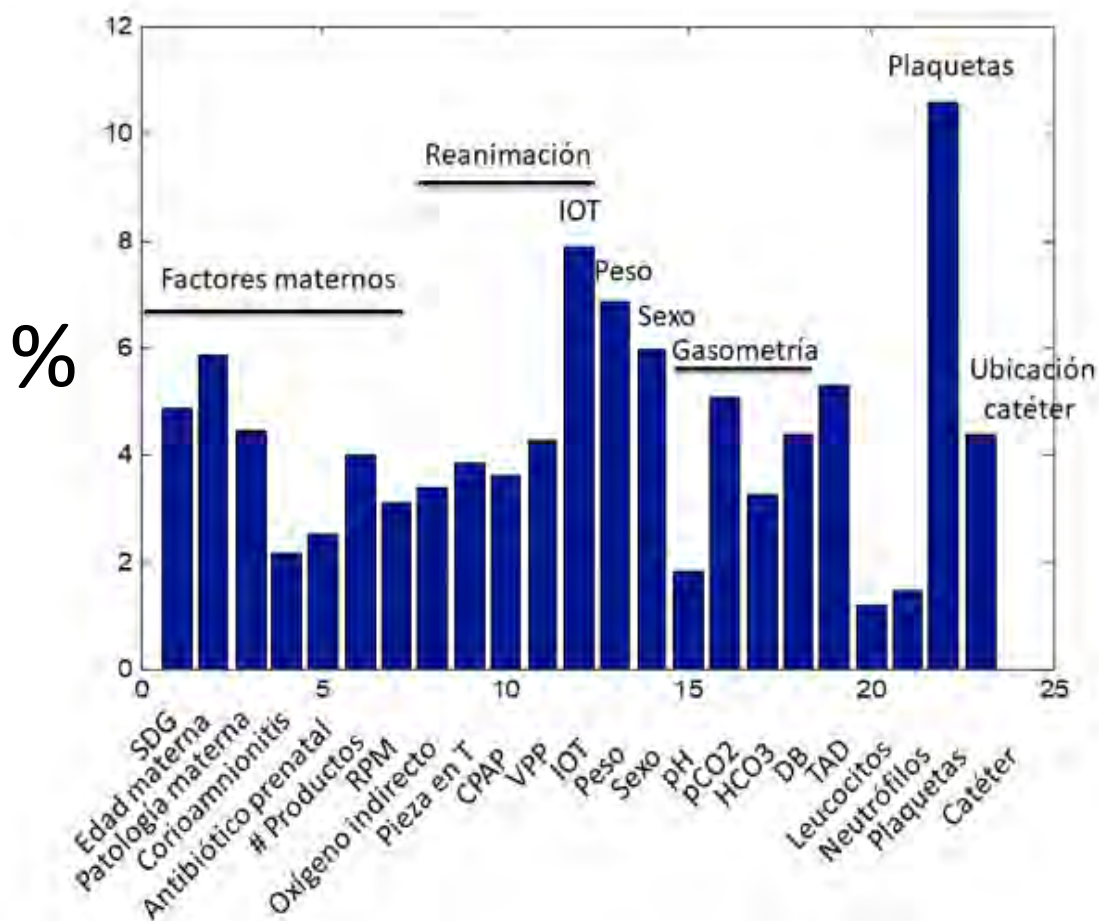


Figura 18. Análisis de sensibilidad de las variables importantes en el modelo de predicción al nacimiento, donde la edad materna, IOT, peso, sexo, pCO₂, TAD y conteo de plaquetas son las variables de mayor relevancia para la predicción de ECN y perforación por ECN.

4. Discusión

El estudio en conjunto de variables recopiladas que influyen en el desarrollo de ECN nos permitió resaltar las variables clínicas en la etiología de la enfermedad, estudiando los factores maternos y neonatales relevantes en su diagnóstico.

Las características maternas como la edad materna y el número de productos en el embarazo, nos mostró que influyen en el desarrollo del feto, siendo la edad materna de riesgo como se muestra en la figura 4 a), donde a edad menor de 18 años o edad mayor de 35 años puede influir en el estado nutricional de la madre (1, 2). En contraste, se observó en la figura 4 b), que el número de productos parece mostrar que el desarrollo de los productos en el vientre podría intervenir en la adecuada nutrición de alguno de los productos, siendo de mayor incidencia el desarrollo de ECN en uno de los productos cuando son gemelos o trillizos.

La corioamnionitis en la madre supone un riesgo para el neonato debido a que permite la infección en el líquido amniótico, generalmente causado por la ruptura prematura de la membrana (RPM) permitiendo la colonización de microorganismos en el útero, colocando al neonato a una posible sepsis, donde en la figura 5 a) y 17 d), podemos notar que existieron más madres en el grupo ECN que presentaron corioamnionitis y RPM, suponiendo un riesgo para el desarrollo de ECN y en algunos casos llegando a la perforación.

Las patologías maternas como hipertensión (figura 5 b)) pueden influir en el desarrollo de preeclampsia (figura 5 d)) siendo estas patologías las que se presentaron frecuentemente en los grupos ECN y ECN + P, por lo que podemos suponer que estas patologías maternas interfieren en el desarrollo a término del neonato. Mientras que las patologías de hipotiroidismo (figura 5 c)) y sobrepeso (figura 5 e)) se encuentran mayormente presentes en el grupo Control.

En las semanas de gestación como podemos observar en la figura 6 a), los grupos ECN y ECN + P son neonatos por debajo de las 30 semanas de gestación que en conjunto con la presencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) como se muestra en la figura 5 f), causado principalmente por patologías maternas (antes mencionadas) y/o enfermedades congénitas influyen en la prematuridad del neonato que es una variable importante en el desarrollo de ECN (19).

Se observó una diferencia significativa entre el peso y talla del grupo control con el grupo ECN como se muestra en las figuras 13 y 14, sin embargo no hay significancia entre el grupo Control y ECN + P, donde se nota que el peso y talla del grupo Control es mayor con respecto los grupos ECN y ECN + P, esto demuestra que la prematuridad del neonato afecta su peso y talla.

El sexo del neonato en la literatura no indicaba relevancia en el desarrollo de ECN (12), sin embargo se observó en la figura 6 d), que en el grupo ECN las niñas

muestran mayor tendencia al desarrollo de la patología, mientras que el grupo ECN + P los niños tienen una mayor tendencia a la perforación.

El uso de antibióticos pre (figura 7 a)) y post natal (figura 15 a)), además del número de esquemas (figura 15 b)) que se usan para prevenir y/o tratar la ECN ante la posible infección de alguna bacteria o virus que dañen la mucosa intestinal por medio de la producción de toxinas bacterianas y/o la liberación de mediadores inflamatorios que pueden desarrollar una respuesta inflamatoria excesiva, sugiere que el uso de antibióticos prenatales evita la colonización de bacterias o virus, mientras que a mayor número de esquemas el daño a la mucosa intestinal aumenta (20, 21).

La apnea no presentó diferencia entre los grupos de estudio como se observa en la figura 7 b), no obstante esta variable podría ser importante junto con la tensión arterial debido a que se ha encontrado que bajan las tensiones arteriales y frecuencia respiratoria por estos eventos, ocasionando una deficiente oxigenación del neonato (22).

El conducto arterioso es un vaso sanguíneo que conecta la arteria pulmonar con la aorta del feto, este conducto tiene una función importante debido a que comunica la aorta con la placenta y envía sangre con una pequeña porción de oxígeno a los pulmones. Este conducto cierra alrededor de las primeras 15 horas después del nacimiento y permanece cerrado de los próximos 7 días (21, 22). Se cree que las altas concentraciones de prostaglandina E2 presentes en bebés prematuros evita el cierre del conducto arterioso, lo que implica que hay alteraciones hemodinámicas como alteración en la tensión arterial que produce una hipoperfusión intestinal por el fenómeno de robo diastólico, siendo tratado con indometacina (inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa-1 y 2) el cual también se ha demostrado que puede estar implicado en el desarrollo de ECN. Como se puede observar en la figura 7 c), la PCA es un factor importante en la aparición de la perforación y podría ser debido a que el conducto continúa abierto, sigue permitiendo el paso de sangre por este conducto provocando una alteración hemodinámica que produce una hipoperfusión intestinal (24).

El perímetro abdominal es una importante variable en la literatura (3, 5) , puesto que aumenta cuando se comienza a desarrollar la ECN, como se puede observar en la figura 7 e). El perímetro abdominal al nacimiento tuvo una significancia entre el grupo Control y el grupo ECN, siendo el perímetro abdominal <22 cm en los grupos ECN y ECN + P. Mientras que el perímetro abdominal al diagnóstico en la figura 15 g), aumentó alrededor de 2-4 cm en promedio en los grupos ECN y ECN + P.

La frecuencia cardíaca al nacimiento no mostró significancia, sin embargo los grupos ECN y ECN + P presentaron una frecuencia cardíaca <147 lpm como se nota en la figura 7 f), mientras que la frecuencia cardíaca al DX se elevó

ligeramente 150 ± 18 lpm como se observa en la figura 15 e), por lo que se podría determinar que no es una variable relevante en el desarrollo de ECN.

Los eventos de hipotensión como se muestra en la figura 7 g), se encuentran en mayor presencia en el grupo ECN + P, esto puede deberse a una baja en la perfusión circulatoria en los órganos y tejidos, siendo un factor importante para el desarrollo de la isquemia (33).

La presencia de sepsis temprana (figura 7 h)) y/o tardía (figura 7 i)) está relacionada con una colonización por bacterias gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia Coli* y gram positivas como *Staphylococcus aureus* asociadas a una mala cateterización en el neonato debido a que la baja edad gestacional implica un sistema inmunológico inmaduro (29). Siendo que esta sepsis al ser severa podría desencadenar eventos de hipotensión.

El uso del catéter es una técnica que permite poder obtener sangre, administrar fármacos y alimentación parenteral a un neonato, ya que la administración por otras vías es complicada debido a la intolerancia por vía enteral. Como se observa en la figura 7 j), en los grupos ECN y ECN + P el uso de catéter umbilical arterial y/o venoso, además del percutáneo influyen en el desarrollo de ECN el cual se podría deber a una cateterización inadecuada que pueda favorecer el desarrollo de sepsis.

La transfusión es una variable importante encontrada en la literatura y en el estudio realizado para el desarrollo de ECN y ECN + P como se muestra en la figura 8 a), debido a que el neonato al ser prematuro y tener mayormente hemoglobina fetal, no hace el cambio por completo a la hemoglobina del adulto la cual permite una mejor oxigenación en los tejidos y síntesis de eritropoyetina, causando una anemia. Además, se recomienda termostatar la sangre que será trasfundida para evitar que se produzca hipotermia teniendo como consecuencias la acidosis metabólica, apneas, eventos de hipotensión y alteraciones de la regulación neurológica del neonato (23).

El día de inicio de vía oral nos muestra que a mayor ayuno, la probabilidad de desarrollar la patología aumenta debido a la inmadurez del sistema digestivo, así como se muestra en la figura 8 b) en donde se observa que los grupos ECN y ECN + P inició la vía oral en promedio >3 días.

La aplicación de esteroides posnatales se ha demostrado en la literatura que ayudan a tener una mejor estabilidad circulatoria y oxigenación, como lo es el uso de dexametasona para el apoyo de los problemas respiratorios (24), no obstante como se observa en la figura 8 c), los efectos adversos de estos fármacos suelen ser la hipertensión, un mal desarrollo cerebral, sangrado intestinal y perforación intestinal, lo cual permite el desarrollo de ECN y perforación.

El uso de inhibidor de bomba de protones ha sido usado comúnmente para regular la producción de iones H^+ en la producción de ácido gástrico en el estómago que

puede provocar ulceraciones en un sistema digestivo inmaduro (25); como se nota en la figura 8 d), el uso de inhibidor de bomba de protones parece indicar que otorga una protección en el desarrollo de ulceraciones por la elevación del pH gástrico.

Las técnicas de reanimación no mostraron ser relevantes, sin embargo como se nota, el CPAP (figura 9 a)), VPP (figura 9 b)) se usan regularmente debido a que el neonato presenta problemas en la oxigenación, además de manifestar apneas y el proceso de desarrollar isquemia que lo puede llevar a presentar ECN, mientras que la pieza en T (figura 9 e)) nos muestra que es indiferente para la predisposición de la patología, sin embargo se observa tendencia de IOT (figura 9 c)) y oxígeno indirecto (figura 9 d)) que podrían ser técnicas que predisponen el desarrollo de ECN y perforación.

El uso de surfactante en neonatos permite tratar el síndrome de dificultad respiratoria secundaria, sin embargo la administración de surfactante en neonatos prematuros con bajo peso y talla puede causar alteraciones de la distensibilidad pulmonar que pueden provocar daño en pulmones, así mismo provocando una alteración en la circulación ductal. Por lo que el uso de surfactante debe ser administrado cautelosamente de lo contrario puede contribuir al desarrollo de ECN debido a la disminución en la tensión de la superficie de los alvéolos interviniendo en el intercambio de gases lo que podría llevar a una acidosis metabólica por la deficiencia de (HCO_3^-) y pCO_2 (31, 34). Sin embargo, observando la figura 9 f), el surfactante no parece ser importante en el desarrollo de ECN, pudiendo ser de ayuda en algunos casos para inducir la madurez pulmonar y apoyar la oxigenación del neonato.

La biometría hemática es una herramienta útil para conocer el comportamiento de las células del sistema inmunitario frente a algún proceso inflamatorio (26). Al observar los leucocitos en la figura 10 a), y plaquetas en la figura 10 c), se puede notar que el grupo de ECN y ECN + P presenta levemente leucopenia y trombocitopenia, las cuales se ha demostrado que se encuentran asociadas con la asfixia de los neonatos e hipertensión arterial y/o preeclampsia presentada en la madre (26), mientras que adicionalmente en las plaquetas se ve relacionado con un aumento de la trombotocina causando una sobrerregulación de la trombopoyesis e insuficiencia placentaria. Así mismo el número de productos predispone a una leucopenia en neonatos prematuros,. En cuanto al número de neutrófilos, como se muestra en la figura 10 b), se presenta una leve neutropenia en los grupos Control, ECN y ECN + P , donde algunos neonatos de estos grupos presentan sepsis lo que podría explicar la neutropenia, mientras que en los demás neonatos sin evidencia de sepsis, se podría explicar la neutropenia por factores como las patologías maternas anteriormente mostradas (27, 30). Así mismo la leucopenia y neutropenia se pueden observar normalmente los primeros 3 días de vida, esperando una mejoría en los días posteriores en los casos que no presentan sepsis.

La gasometría es una prueba que nos permite analizar la homeostasis del cuerpo, en la regulación de oxígeno y equilibrio ácido-base para un correcto intercambio de iones; al observar las figuras 11 a), b), c) d), donde el conjunto de los valores de pH, (HCO_3^-) , pCO_2 , DB, nos muestra en los grupos ECN y ECN + P una baja en el pH y (HCO_3^-) aumentando la frecuencia respiratoria indicando acidosis metabólica frecuente en los neonatos, debido a la acumulación de ácido láctico por una desviación en la vía metabólica anaerobia lo que evita que se disocie la hemoglobina del O_2 provocando una disminución en sangre, donde el pCO_2 y DB disminuyen para lograr el equilibrio ácido-base, siendo este síndrome asociado a la ventilación mecánica (34).

La tensión arterial diastólica y sistólica nos permite conocer la presión que se tiene en los vasos sanguíneos al relajarse y contraerse el miocardio, como se observa en las figuras 12 a), para TAD y la figura 12 b), para TAS notamos que la mayoría de neonatos de los grupos ECN y ECN + P se encuentran en los límites normales bajos de la tensión arterial diastólica y sistólica. Si continua a la baja esto podría resultar en un evento de hipotensión lo que ocasionaría un mal flujo sanguíneo, provocando una insuficiencia en la oxigenación de los tejidos y órganos llevando al choque del neonato (16, 20).

Como se nota en las figura 13 a), b), c), d), la alimentación con leche materna otorgó una mejor protección en el intestino inmaduro como se observa en el grupo control, mientras que el uso de LP y formula tienden a ser usadas con mayor frecuencia en los grupos ECN y ECN + P, siempre y cuando estos tipos de leche no sean complementados con el fortificador, ya que el fortificador además de adicionar los nutrimentos faltantes en la LP y formula, permite mantener una osmolaridad en el intestino del neonato. La alimentación neonatal con leche humana otorga una serie de inmunomoduladores que permiten controlar o evitar un proceso inflamatorio que se pueda presentar en el intestino (3, 4). Así mismo el uso de leche pasteurizada y/o formula no otorgan los inmunomoduladores como IgA que dan la leche humana debido a que su nutrición no es la adecuada, además que la fermentación de la lactosa y los ácidos grasos (cortos y largos) que los conforman pueden causar un proceso inflamatorio y toxicidad en las células epiteliales del intestino. Además, el uso de fortificador como complemento en este tipo de leches es importante ya que consiste en una serie de nutrimentos adicionales que permiten la maduración y protección del sistema digestivo del neonato (10, 12). También el día de inicio de la alimentación por vía oral es importante ya que al someter al sistema digestivo inmaduro a una alimentación temprana que no sea la leche materna se puede favorecer el desarrollo de un proceso inflamatorio ya que no contiene inmunomoduladores presentes en la leche materna (3, 12).

Mientras que la alimentación de leche humana, pasteurizada y fórmula en el momento del diagnóstico nos indica una mayor incidencia en el grupo de ECN debido a que si la tolerancia no se dio en el inicio y se continuo dando conforme

pasan los días el riesgo de que se desarrollara ECN aumentaba como se observa en las figuras 14 a), b), c).

El día del DX de ECN se observó en la figura 15 c), una gran significancia entre los grupos ECN y ECN + P, debido a que el grupo de ECN se diagnosticó en su mayoría por arriba del décimo día, mientras que aquellos que perforaron presentaron el DX de ECN en los primeros 5 días de vida.

Al analizar la figura 15 d), donde se observa el día de DX de perforación se puede definir que la mayoría de neonatos que perforan es dentro de los primeros 15 días de vida, siendo relacionado que a una velocidad mayor de presentar ECN la perforación será igual de rápida.

El residuo previo y la hematoquesia al DX es una señal de alarma que indica una lesión en el intestino, pero debe ser observado que la hematoquesia no sea confundido con algún tipo de fisura anal; al observar la figura 15 f), donde los grupos ECN y ECN + P mostraron presencia de residuos >50% de los neonatos y >25% presenta hematoquesia como se ve en la figura 15 h).

Las 23 variables (SDG, edad materna, patologías maternas (hipotiroidismo, hipertensión, sobrepeso, preeclampsia), corioamnionitis, antibiótico prenatal, número de productos, RPM; oxígeno indirecto, pieza en T, CPAP, VPP, IOT, peso, sexo, pH, pCO₂, (HCO₃)⁻, DB, TAD, leucocitos, neutrófilos, plaquetas y ubicación del catéter) materno-neonatales definidas por el modelo de redes neuronales nos mostró la relevancia de cada variable, siendo las más importantes los factores maternos como edad materna, patología materna y el número de productos, mientras que los factores neonatales clave son el uso de IOT en la reanimación, peso, SDG, sexo, los valores de gasometría, el valor de plaquetas y la ubicación del catéter de mayor peso en el desarrollo de ECN y perforación por ECN mostradas en la figura 18.

La edad materna, número de productos y patología materna son factores de riesgo del neonato debido que implican una nutrición adecuada, por ello las semanas de gestación se ven afectadas, así como el peso, teniendo bebés prematuros madres que tienen mayor o menor edad, así mismo la patología de la madre como RPM puede ocasionar el desarrollo de corioamnionitis pudiendo desarrollarse sepsis en el neonato.

El uso de antibióticos prenatales es un riesgo para aquellos neonatos que tienen un sistema digestivo inmaduro puesto que la absorción del fármaco es inadecuado y puede alterar la osmolaridad fisiológica del neonato, además que al ser prematuro se ve afectado el sistema respiratorio del neonato afectando la tensión arterial diastólica, ocasionando deficiencias en la regulación de oxígeno por un transporte lento en el neonato, por ello el uso de técnicas como CPAP, pieza en T, VPP e IOT permiten tener una adecuada perfusión de oxígeno en órganos y tejidos, siendo posible que se evite tener una acidosis metabólica por la baja de

HCO₃ y la compensación por la baja de pCO₂ para mantener el pH en parámetros normales.

Mientras que los leucocitos y neutrófilos se encuentran en niveles normales debido a que no hay proceso inflamatorio no es evidente al nacimiento, lo cual se espera que aumente en los siguientes días, mientras que las plaquetas son un factor importante debido a que al liberarse moléculas pro-inflamatorias como PAF que es un potente quimiotáctico para plaquetas, el cual ocasiona una agregación plaquetaria encontrándose ligeramente elevadas en sangre para llevar a cabo un proceso coagulador en la zona dañada del intestino (26, 32).

La cateterización es una herramienta importante debido a que permite la administración de fármacos que ayudan al neonato en su recuperación, sin embargo primero debe ser evaluado el tipo de cateterización que se utilizara y si el neonato puede resistirlo, además de un correcto cuidado para evitar una sepsis.

5. Conclusiones

1. Se definieron las 23 variables más relevantes materno-neonatales y durante la hospitalización, dentro de las cuales se encuentran relacionadas con una mala saturación de oxígeno en el neonato probablemente por su inmadurez fisiológica.
2. Se identificaron las variables significativas por medio de estudios de ANOVA donde se corrobora las variables identificadas en la literatura (peso, SDG, transfusiones, uso de antibióticos, valores de gasometría, biometría y TAD), además de encontrar variables importantes como las patologías maternas (hipotiroidismo, sobrepeso, hipertensión, preeclampsia y corioamnionitis) y edad materna que deben ser mayormente estudiadas para conocer como influyen en el desarrollo del neonato y el proceso de aparición de ECN.
3. Así mismo las variables como técnicas de reanimación y ubicación del catéter deben ser mayormente estudiados para definir si realmente tienen una implicación importante en el desarrollo de ECN.
4. Se espera que aumentando el numero de expedientes para analizar y agregar al modelo de redes neuronales, se defina con mayor claridad las variables mayormente asociadas a ECN y perforación, para que el simulador pueda aprender mas de la patología y poder tener un grado de predicción mas alto, logrando prevenir la ECN y perforación reduciendo el riesgo de mortalidad neonatal en la UCIN.

Bibliografía

- 1) Jiménez Fernández I., De las Cuevas Terán I., (2006), "Enterocolitis necrotizante neonatal", Protocolos de Neonatología, Servicio de Cirugía Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Santander. BOL PEDIATR; 46 (SUPL 1): 172-178
- 2) Demestre, X., y Raspall, F. (2008). Enterocolitis necrosante. Asociación Española de Pediatría, 2a ed. 405-410
- 3) Samuels, N., Van de Graaf, R. Jonge, R., K.M., I., Vermeulen, R., y Vermeulen, M. (2017). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*. 17:105. Doi: 10.1186/s12887-017-0847-3
- 4) Fox, T., Godavitarne, C. (2012). What Really Causes Necrotising Enterocolitis?. *International Scholarly Research Network: ISRN Gastroenterology*. Article ID 628317. Doi: 10.5402/2012/628317. 9.
- 5) Secretaria de salud. (2010). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México.
- 6) Rumelhart D. (1985), Feature discovering by competitive learning. *Cogn Sci.*; 9: 75-112.
- 7) Russell, S. y Norvig, P. Artificial Intelligence. 2ª ed. Prentice Hall: 2003
- 8) Guzmán-Bárceñas J. Hernandez JA, Arias-Martinez J, Baptista H, Ceballos-Reyes G e Irlas C. (2016). Estimation of umbilical cord blood leptin and insulin based on anthropometric data by means of artificial neural network approach: identifying key maternal and neonatal factors. *BMC pregnancy and child birth*. 16: 179-190.
- 9) Bell, Martin J., M.D., Ternberg, Jessie L., M.D., Feigin, Ralph D. , M.D., Keating, James P., M.D., Marshall, Richard, M.D., Baton, Leslie, M.D., Brotherton, Thomas, M.S., M(ASCP). (1978). Neonatal Necrotizing Enterocolitis: *Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging*. ANNALS OF SURGERY. Vol.187. No.1
- 10) Kliegman, R. M. , Walker, W. A. , Yolken, R. H. , (1993), Necrotizing Enterocolitis: Research Agenda for a Disease of Unknown Etiology and Pathogenesis, *Pediatric Research: International Pediatric Research Foundation, Inc*. Vol.34, No.6
- 11) Baptista-gonzález, Héctor Alfredo, Rosenfeld-Mann, Fany, Trueba-Gómez, Rocío, Coeto-Barona, Georgina, Bouchán-Valencia, Patricia. (2014). Variaciones en el recuento diferencial leucocitario desde el nacimiento hasta los primeros dos meses de edad en nacidos a término con bajo riesgo perinatal. *Instituto Nacional de Perinatología, Perinatología y Reproducción Humana*, Vol.28, No.4, 198-204.
- 12) Gregory, Katherine E., DeForge, Christine E., Natale, Kristan M., Philips, Michele, Van Marter, Linda J. (2011), Necrotizing Enterocolitis in the Premature Infant: Neonatal Nursing Assessment, Disease Pathogenesis and Clinical Presentation. *Adv Neonatal Care*; 11(3): 155–166. doi:10.1097/ANC.0b013e31821baaf4.

- 13) Bernardez-Zapata, Francisco José, (2014), Valores normales de gases en la vena del cordón umbilical durante el post parto y postcesárea inmediato en fetos de término normales. Hospital Español de México, México D.F. Ginecol Obstet Mex; 82:170-176.
- 14) Egidio Moggi, Luis, (2004), obtenido de www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/651/c.php el 18 de marzo del 2018.
- 15) Gordon, Philip. Christensen, Robert, Weitkamp. Jörn-Hendrik, and Maheshwari, Akhil, (2013), Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. EJ Neonatol Rev. ; 2(4): 145-172.
- 16) Hospital Infantil de México "Federico Gomez: Instituto Nacional de Salud", (2011), Guías Clínicas Del Departamento De Neonatología. México, D.F.
- 17) Choi, Young Youn, (2014), Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. Korean J. Pediatr. 57(12):505-513, doi: pISSN 1738-1061•eISSN 2092-7258.
- 18) Miyague, Nelson Itiro, (2005), Preterm neonates with patent ductus arteriosus, J. Pediatr. (Rio J.) Vol.81, No. 6, Porto Alegre
- 19) IMSS, (2009), Guía de referencia rápida: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la ruptura prematura de membranas, Unidad de atención médica, coordinación de unidades médicas de alta especialidad, División de excelencia clínica, México.
- 20) Ceriani, Cernadas José M. , Fustiñana, Carlos A. Mariani, Jenik, Alejandro, Lupo, Ernesto A. (2009), Neonatología Práctica, 4° ed, Médica Panamericana, México, D.F.
- 21) Avery, Gordon B., Fletcher, Mary Ann, MacDonald, Mhairi G., (2001), Neonatología: Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5° ed. Médica Panamericana, México, D.F.
- 22) Kelley, William N., (1993), Medicina Interna, Vol.1, 2° ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
- 23) Pozo, Ana del, (2009), Transfusión en neonatología, Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Vol. 28, No. , pp. 86-96, Buenos Aires, Argentina.
- 24) Hernández-Peláez, Graciela, Morales-Barquet, Deneb, (2009), Uso de esteroides en el periodo postnatal, Perinatología y Reproducción Humana, Vol. 23 , No. 3, pp. 160-168, México, D.F.
- 25) Carcelén Andrés, J., Barroso, C., Fábrega, C., Feal, B., Gallego, V., Hidalgo, E., Pozas del Río, M. T., Revert, A., Valverde, E., Wood, M. A. (2005), Inhibidor de bomba de protones en pediatría, Vol.29, No. 1, Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH, pp.43-54.
- 26) Baptista-González, Héctor Alfredo, Rosenfeld-Mann, Fany, Trueba-Gómez, Rocio, Coeto-Barona, Georgina, Bouchán-Valencia, Patricia, (2014), Variaciones en el recuento diferencial leucocitario desde el nacimiento hasta los primeros dos meses de edad en nacidos a término con bajo riesgo perinatal. Vol. 28, No.4, Perinatología y Reproducción Humana, pp. 198-204
- 27) Engle WD, Rosenfeld CR. (1984) Neutropenia in high-risk neonates. J Pediatr.; 105: 982-6.
- 28) Lawrence R Jr., Church JA, Richards W, Lipsey (1980), Al. Eosinophilia in

- the hospitalized neonate. *Ann Allergy.*; 44: 349-52.
- 29) Vandy, I., Maheshwari, Akhil, (2008), Disorders of the Feto-Maternal Unit: Hematologic Manifestations in the Fetus and Neonate. *Semin Perinatol*, 33(1). pp.12-19, doi:10.1053/j.semperi.2008.10.005.
- 30) Corniero-Alonso, Patricia, Pertierra-Cortada, Africa., (2010), Trombocitopenia en el neonato. *An Pediatr Contin*; 8(2), pp.55-63.
- 31) Hidalgo, Isabel. V, Mena, Vivian R., Fernández, Bàrbara, Herero, Maia, Ruiz, Wendolin A., (2005), Acidos metabòlica: un reto para los intensivistas. *Rev Cubana Pediatr, Hospital Pediàtrico de Centro Habana*, 77(2)
- 32) Nascimento, Raquel, Pantoja, Maria, (2010), Enfermedad en la unidad de cuidados intensivos neonatal/Asistencia del recién nacido de alto riesgo. *Mèdica Panamericana, Mexico, D.F.*
- 33) Schmaltz, C., (2009), Hipotensiòn y shock en neonatos pretèrmino. Vo. 9, No.4, *Revista de Enfermería*, pp. 156-162.
- 34) Kecskes, ZB, Davies, M.W., (2008), Corrección rápida de la acidemia metabòlica temprana en comparación con el placebo, con ninguna intervención o con la corrección lenta en neonatos de BPN (Revisión Cochrane traducida). No. 4, *La Biblioteca Cochrane Plus*, Oxford: Update Software Ltd.
- 35) Grossi et al., Buscema M. (2006) Artificial intelligence and outcome research. *Drug Dev Res*; 67(3): 227-244
- 36) Chan et al. (2006), Application of artificial neural networks to establish a predictive mortality risk model in children admitted to a paediatric intensive care unit. *Singapore Med J.* ; 47: 928-934
- 37) Rumelhart D, Hinton GE and Williams R. (1986) Learning representations by back-propagating errors. *Nature*; 323: 533-536
- 38) Hagan MT. (1994) Training feedforward networks with the Marquardt algorithm. *IEEE Trans Neural Network*; 5(6):989-993.
- 39) Verma SP, Andaverde J, Santoyo E, (2006). Application of the error propagation theory in static formation temperatures in geothermal and petroleum boreholes. *Energy Convers Manag*; 47: 3659-71
- 40) Dorofki, Mohammad, Elshafie, Ahmed H., Jaafar, Othman, Karim, Othman A., Mastura, Sharifah. (2012), Comparision of Artificial Neural Network Transfer Functions Abilities to Simulate Extreme Runoff Data. Vol. 33, *IPCBE, IACSIT Press, Singapore.*

Anexos

Anexo 1. Lista de 115 variables a buscar en los expedientes clínicos.

| | |
|---|--|
| Registro | |
| Iniciales | |
| Fecha de nacimiento | |
| Fecha de defunción | |
| Edad materna | |
| Gestas/paras/aborto/cesárea | |
| Patología materna | |
| Corioamnionitis (Si / No) | |
| Antibiótico prenatal (Cual / días) | |
| Embarazo (único / múltiple) | |
| USG prenatal (Alt. flujos) | |
| RCIU (Si / No) | |
| Grado RCIU | |
| Consulta prenatal EX INPer # | |
| Consulta prenatal INPer # | |
| Placenta hallazgos | |
| Infección materna | |
| Trabajo de parto (anormalidades) | |
| RPM | |
| Vía nacimiento | |
| Reanimación (maniobras utilizadas) | |
| APGAR | |
| SDG | |
| Peso | |
| Talla | |
| Asfixia (Si / No) | |
| Perímetro cefálico (medición y percentila) | |
| Perímetro torácico | |
| Perímetro abdominal | |
| Sexo | |
| Frecuencia respiratoria | |
| Saturación (Preductal) Reportar momento | |
| Silverman Anderson | |
| Día y hora Dx enterocolitis y/o perforación | |
| Gas 1 al nacer de preferencia cordón (pH, pCO ₂ , paO ₂ , HCO ₃ , DB, Lactato) | |
| Gas pre-ENC (preferible un día antes) (pH, pCO ₂ , paO ₂ , HCO ₃ , DB, Lactato) | |
| Gas día del diagnostico ECN y/o perforación (pH, pCO ₂ , paO ₂ , HCO ₃ , DB, Lactato) | |
| Fase ventilatoria previa a DX ENC (especifique FIO ₂) | |
| Fase ventilatoria durante ECN (Especifique FIO ₂) | |
| Fase ventilatoria durante perforación (Especifique FIO ₂) | |
| FC basal (Especifique rango) | |
| FC promedio día previo a ECN (La mayor y la menor) | |
| FC promedio DX ECN (La mayor y la menor) | |
| TA basal | |
| TAS/TAD y TAM día previo al DX (la menor) | |

| | |
|--|--|
| TAS/TAD y TAM día DX ECN y perforación ()La menor | |
| Llenado capilar el día del DX ECN y/o perforación | |
| Uresis Basal promedio | |
| Uresis Día de DX ECN | |
| Uresis día perforación | |
| Temp. Pre – ECN (Rango) | |
| Temp. Día DX ECN (Rango) | |
| Días estímulo enteral al nacimiento | |
| Tipo estímulo enteral (LH, LP, fórmula, cantidad por KG) | |
| Día inicio VO | |
| Tipo y cantidad vía enteral pre ECN | |
| Tipo VO | |
| Días estímulo enteral | |
| Tipo estímulo enteral | |
| Día inicio VO | |
| Tipo leche previo a ECN | |
| Método alimentación (sondas) | |
| Marca Fórmula | |
| Fortificador (Si / No) | |
| Días vida inicio fortificación | |
| Días Fortificación al DX ECN | |
| Velocidad de crecimiento al DX | |
| Concentración fortificación | |
| Día alcanza 100 mL/Kg | |
| Apnea (Si / No) (Tratamiento) | |
| Incrementos VO cada 12 o 24 | |
| Residuo (Si / No) Reportado previo ECN | |
| Cantidad Residuo (%) | |
| Tipo residuo (Característica) | |
| Volumen (mL) VO DX ECN | |
| Perímetro abdominal pre ECN (cm) | |
| Perímetro abdominal día DX ECN (cm) | |
| Perímetro abdominal DX perforación | |
| Hematoquezia (Si / No) | |
| Hematocrito al nacimiento | |
| Hemoglobina nacimiento | |
| Leucocitos totales nacimiento | |
| Neutrófilos totales nacimiento | |
| IBN nacimiento | |
| Plaquetas nacimiento | |
| PCR (primera reportada) | |
| Hematocrito día DX | |
| HB día DX | |
| Leucocitos totales día DX | |
| Neutrófilos totales día DX | |
| IBN día DX | |
| Plaquetas día DX | |
| PCR el día DX o posterior | |
| Antibióticos previo a DX | |
| Antibióticos pre DX (Todos los esquemas) | |
| # esquemas pre DX | |
| LCR (sepsis tardía) | |
| Cultivo LCR | |
| Hemocultivo (germen) todos los aislados especifique | |

| | |
|---|--|
| día de vida | |
| Días de vida al DX ECN y/o perforación si la hubo | |
| Bloqueo H2 (Si / No) (Días de vida) | |
| PCA (Si / No) | |
| PCA (Día DX) | |
| TX PCA (Med, dosis, días) | |
| CAT U VEN (días) | |
| CAT U ART (días) | |
| Transfusiones concentrado eritrocitario (Días de vida) | |
| Ayuno durante transfusión (Si / No) | |
| Eventos de hipotensión previos a DX (Si / No) (Tratamiento) | |
| Aminas (Tipos y dosis) (Día de vida) | |
| Ester post- natal (Si / No) Días de vida | |
| Inhibidor bomba de protones (Si / No) Días de vida | |
| Sepsis Temprana (Si / No) | |
| Sepsis Tardía | |
| Días Ayuno por enterocolitis | |
| Día 1ª evacuación | |
| Localización catéter | |

Anexo 2. Variables clínicas de estudio en la hospitalización del neonato.

| Variables | Control (n=27) | ECN (n=23) | ECN + P (n=26) | P |
|--|-------------------|---------------|-------------------|-------|
| Antibiótico prenatal | 51.85±9.79 | 47.83±10.65 | 50±10 | 0.96 |
| RPM | 22.22±8.15 | 34.78±10.15 | 38.46±9.73 | 0.42 |
| Oxígeno indirecto | 22.22±8.15 | 26.09±9.36 | 38.46±9.73 | 0.41 |
| Pieza en T | 37.04±9.47 | 26.09±9.36 | 42.31±9.88 | 0.49 |
| CPAP | 66.67±9.24 | 52.17±10.65 | 53.85±9.97 | 0.52 |
| VPP | 55.56±9.74 | 52.17±10.65 | 38.46±9.73 | 0.43 |
| IOT | 37.04±9.47 | 56.52±10.57 | 42.31±9.88 | 0.37 |
| Surfactante | 33.33±9.24 | 30.43±9.81 | 34.62±9.51 | 0.95 |
| Perímetro abdominal al nacimiento | 22.67±0.60 | 20.69±0.63 | 21.35±0.5 | 0.04* |
| pH al nacimiento | 7.26±0.01 | 7.24±0.02 | 7.26±0.01 | 0.57 |
| pCO ₂ al nacimiento | 44.58±1.72 | 46±2.76 | 44.1±1.78 | 0.80 |
| (HCO ₃) ⁻ al nacimiento | 19.53±0.58 | 20.24±1.08 | 19.22±0.61 | 0.63 |
| DB al | -6.6±0.76 | -5.62±1.16 | -6.29±0.70 | 0.72 |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| nacimiento | | | | |
| Frecuencia cardíaca al nacimiento | 147.2±2.83 | 144.8±4.23 | 142.8±2.67 | 0.61 |
| TAS al nacimiento | 58.96±1.84 | 61.57±2.21 | 61.42±2.72 | 0.65 |
| TAD al nacimiento | 37.15±2.23 | 40.35±2.92 | 41.35±2.39 | 0.46 |
| LH estimulo enteral | 70.37±8.95 | 73.91±9.36 | 65.38±9.51 | 0.81 |
| LP estimulo enteral | 22.22±8.15 | 21.74±8.79 | 7.69±5.32 | 0.29 |
| Formula estimulo enteral | 40.74±9.63 | 26.09±9.36 | 34.62±9.51 | 0.56 |
| Fortificador | 55.56±9.74 | 52.17±10.65 | 15.38±7.21 | 0.004* |
| Día inicio VO | 1.88±0.35 | 3.52±1.25 | 4±0.94 | 0.20 |
| LH pre-ECN | 66.67±9.24 | 86.96±7.18 | 65.38±9.51 | 0.17 |
| LP pre-ECN | 0±0 | 40±24.49 | 14.29±14.29 | 0.48 |
| Fórmula pre-ECN | 12.5±12.5 | 40±24.49 | 16.67±16.67 | 0.48 |
| Apnea | 66.67±9.24 | 65.22±10.15 | 53.85±9.97 | 0.59 |
| Residuo pre-ECN | 14.81±6.96 | 60.97±10.41 | 57.69±9.88 | 0.0006* |
| Hematoquesis pre-ECN | 7.40±5.13 | 26.09±9.36 | 26.92±8.87 | 0.13 |
| Leucocitos al nacimiento | 10746±1261 | 9548±1245 | 12308±1508 | 0.36 |
| Neutrófilos al nacimiento | 5619±511.3 | 5831±1160 | 7155±1075 | 0.44 |
| Plaquetas al nacimiento | 185841±14378 | 165183±19311 | 163546±12832 | 0.51 |
| Antibióticos pre-ECN | 51.85±9.79 | 65.22±10.15 | 73.08±8.87 | 0.27 |
| No. Esquemas de antibiótico pre-ECN | 0.88±0.28 | 1.73±0.33 | 1.38±0.33 | 0.17 |
| PCA | 18.52±7.61 | 21.74±8.79 | 46.15±9.97 | 0.05 |
| Transfusión | 25.93±8.59 | 78.26±8.79 | 57.69±9.88 | 0.0006* |
| Eventos de hipotensión | 0±0 | 8.69±6 | 34.62±9.51 | 0.0007* |
| Esteroides posnatal | 3.70±3.70 | 26.09±9.36 | 26.92±8.87 | 0.04* |
| Inhibidor de bomba de protones | 44.44±9.74 | 26.09±9.36 | 23.08±8.42 | 0.20 |
| Sepsis temprana | 11.11±6.16 | 30.43±9.81 | 46.15±9.97 | 0.01* |
| Sepsis tardía | 18.52±7.61 | 47.83±10.65 | 65.38±9.51 | 0.001* |
| Ubicación catéter | 0.70±0.17 | 1.65±0.13 | 1.38±0.14 | 0.0002* |

*Significancia P<0.05

Resultados expresados como la media \pm el error estándar de la media.

Anexo 3. Características clínicas demográficas de la población neonatal.

| VARIABLES | Control (n=27) | ECN (n=23) | ECN + P (n=26) | P |
|------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------|
| SDG (semanas) | 30.8 \pm 0.42 | 30.3 \pm 0.52 | 30.3 \pm 0.46 | 0.71 |
| Peso (g) | 1384 \pm 95.5 | 1085 \pm 65.8 | 1141 \pm 65.2 | 0.01* |
| Talla (cm) | 39.76 \pm 0.82 | 36.72 \pm 0.77 | 37.29 \pm 0.89 | 0.02* |
| Sexo | 1.59 \pm 0.09 | 1.43 \pm 0.10 | 1.57 \pm 0.09 | 0.34 |

*Significancia P<0.05

Resultados expresados en la media \pm el error estándar de la media.

Anexo 4. Características clínicas demográficas de la población materna.

| VARIABLES | Control (n=27) | ECN (n=23) | ECN + P (n=26) | P |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Edad (años) | 28.04 \pm 1.77 | 25.74 \pm 1.60 | 31.31 \pm 1.41 | 0.06 |
| Preeclampsia (%) | 14.81 \pm 6.96 | 30.43 \pm 9.81 | 26.92 \pm 8.87 | 0.39 |
| Hipertensión (%) | 7.407 \pm 5.13 | 8.63 \pm 6 | 11.54 \pm 6.39 | 0.87 |
| Sobrepeso (%) | 11.11 \pm 6.16 | 0 \pm 0 | 11.54 \pm 6.39 | 0.25 |
| Hipotiroidismo (%) | 18.52 \pm 7.618 | 4.34 \pm 4.34 | 3.84 \pm 3.84 | 0.11 |
| Corioamnionitis (%) | 11.11 \pm 6.16 | 17.39 \pm 8.08 | 11.54 \pm 6.39 | 0.77 |
| No. productos | 1.88 \pm 0.14 | 1.34 \pm 0.11 | 1.69 \pm 0.14 | 0.02* |
| RCIU (%) | 11.11 \pm 6.16 | 39.13 \pm 10.41 | 26.92 \pm 8.87 | 0.07 |

*Significancia P<0.05

Resultados expresados en la media \pm el error estándar de la media.

Anexo 5. Lista de patologías maternas con el número que representa en el simulador.

| | |
|----|---|
| 1 | Preeclampsia |
| 2 | Hipertensión |
| 3 | DMG |
| 4 | Sobrepeso |
| 5 | Adolescente |
| 6 | Hipotiroidismo |
| 7 | DMG e hipotiroidismo |
| 8 | Diabetes tipo , preeclampsia, sobrepeso, hipertensión |
| 9 | Ovario poliquístico |
| 10 | Cervicovaginitis |
| 11 | Diabetes gestacional y preeclampsia |
| 12 | Preeclampsia y sobrepeso |
| 13 | Hipotiroidismo y sobrepeso |
| 14 | Diabetes y candidiasis |
| 15 | Preeclampsia e intolerancia a carbohidratos |

Anexo 6. Intervalo de los datos clínicos (variables de entrada) analizadas en el modelo de redes neuronales.

| Variables (n=23) | Mínimo (n=76) | Máximo (n=76) |
|---|------------------|------------------|
| SDG (semanas) | 25 | 34.4 |
| Edad materna (años) | 14 | 44 |
| Preeclampsia (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Hipertensión (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Sobrepeso (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Hipotiroidismo (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Corioamnionitis (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Antibiótico prenatal (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| No. de productos (1/2/3; Único, gemelos, trillizos) | 1 | 3 |
| RPM (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Oxígeno indirecto (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Pieza en T | 0 | 1 |

| | | |
|--|-------|--------|
| (1/0; si/no) | | |
| CPAP (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| VPP (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| IOT (1/0; si/no) | 0 | 1 |
| Peso (gr) | 560 | 3125 |
| Sexo (1/2 ; niña/niño) | 1 | 2 |
| pH al nacimiento | 6.96 | 7.41 |
| pCO ₂ al nacimiento (mm Hg) | 19.4 | 72.1 |
| (HCO ₃) ⁻ al nacimiento (meq/L) | 9.6 | 34.5 |
| DB al nacimiento (meq/L) | -16.9 | 7.9 |
| TAD al nacimiento (mm Hg) | 20 | 90 |
| Leucocitos al nacimiento (miles/mm ³) | 2800 | 39940 |
| Neutrófilos al nacimiento (miles/mm ³) | 1008 | 24000 |
| Plaquetas al nacimiento (miles/mm ³) | 12200 | 439000 |
| Ubicación de catéter (0/1/2/3; no tuvo/ percutáneo, arterial, venoso) | 0 | 3 |

Rangos de valores de cada variable que utiliza el modelo de redes neuronal para predecir ECN.

Anexo 7. Metodología- Diagrama de flujo

