



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

***TITULO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS
NECROSANTE EN RECIEN NACIDOS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO
POBLANO".***

PRESENTA

DRA. MARICELA CALDERÓN FLORES

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA.**

ASESOR EXPERTO

DRA ELVIA PATRICIA CONCHA GONZALEZ.

ASESOR METODOLÓGICO

DR FROYLAN EDUARDO HERNANDEZ LARA GONZALEZ.



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

PUEBLA, PUE. 30 NOVIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas sus bendiciones.

A mi familia quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer de las adversidades.

A mis maestros agradezco infinitamente por su confianza, conocimiento, comprensión y amistad que me brindaron durante mi formación.

De manera muy especial a mis tutores de tesis, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo, sino a lo largo de mi formación.

Al hospital para el niño Poblano por ser la sede donde adquirí todo el conocimiento estos años.

ÍNDICE

APARTADO	Página
Título	1
Agradecimientos	2
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	5
Antecedentes	6
Específicos y generales	8
Planteamiento del problema	13
Justificación	13
Objetivos	14
Hipótesis	14
Tipo de estudio	14
Diseño de estudio	14
Población	15
Tamaño de muestra	15
Análisis Estadístico	15
Criterios de selección	15
Variables	16
Estrategias de trabajo	17
Ubicación espacio temporal del estudio	18
Técnicas y procedimientos	18
Recolección de información	19
Aspectos financieros	19
Cronograma de actividades	20
Resultados	21

Discusión	29
Conclusiones	34
Referencias bibliográficas	35
Anexos.	38

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS.

Siglas	Descripción
HNP	Hospital para el niño poblano
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
RN	Recién nacido
ECN	Enterocolitis necrosante
OR	Odds Ratio

RESUMEN

Alumna: Maricela Calderón Flores.

Residente de segundo año de Neonatología del Hospital para el Niño Poblano.

Tema de tesis: Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrosante en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital para el Niño Poblano.

Introducción:

Entecolitis necrosante (ECN) es una de las emergencias gastrointestinales más comunes en los recién nacidos, se caracteriza por una inflamación aguda del intestino que puede progresar rápidamente a una necrosis manifiesta y perforación intestinal. Su origen es multifactorial, la inmadurez del intestino y el sistema inmunológico, la isquemia intestinal y la colonización bacteriana son algunos de los factores involucrados ⁽¹⁾. Aunque el reconocimiento temprano y agresivo han mejorado los resultados, sigue siendo responsable de una tasa de mortalidad que alcanza el 30% ⁽²⁾. La incidencia está inversamente correlacionada con el grado de prematuridad, lo que hace que los recién nacidos prematuros sean los más susceptibles ⁽²⁾.

OBJETIVO:

OBJETIVO GENERAL: Identificar los factores asociados a enterocolitis necrosante en neonatos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital para el Niño Poblano de enero 2019 a mayo 2022.

Metodología:

Se realizará un estudio observacional tipo casos y controles de pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital para el Niño Poblano (HNP), del periodo enero 2019 a mayo 2022, se considerarán casos aquellos neonatos con ECN y controles los que no cursen con diagnóstico de ECN, tanto de los casos como controles se obtendrá información relevante que incluye: Edad gestacional (pretérmino, término, posttérmino), vía de nacimiento, peso al nacer, Apgar, tipo de alimentación (leche humana, sucedáneo de leche humana, uso de algún fortificador), enfermedades agregadas (policitemia, cardiopatía, sepsis), uso de medicamentos, uso de catéter umbilical. El análisis estadístico se realizará en el programa SPSS con pruebas descriptivas (media y desviación estándar o frecuencia y porcentaje) e inferencial considerando significativa una $p < 0.05$.

Mediante tablas de 2x2 se realizará un cálculo de Odds Ratio (OR) como medida de riesgo para ECN.

Resultados: El grupo de casos presentó, con respecto al grupo control, edad gestacional menor ($p=0.013$), APGAR menor ($p<0.0001$), asfixia perinatal ($p=0.011$), catéter umbilical ($p=0.007$) y sepsis ($p=0.034$). Por medio de un modelo de regresión logística capaz de predecir correctamente el 68.6% de casos se encontró que fueron predictores de enterocolitis: APGAR menor de 8 (OR=5.854, IC 95%=1.963-17.453, $p=0.002$), asfixia perinatal (OR=4.035, IC 95%=1.069-15.236), $p=0.040$), y la alimentación con sucedáneo de leche humana (OR=4.209, IC 95%=1.129-15.692, $p=0.032$).

Conclusiones: Fueron factores de riesgo significativos: APGAR menor de 8, asfixia perinatal y alimentación con sucedáneo de leche humana.

Palabras Clave: Enterocolitis necrosante, factor de riesgo, neonatos.

III.- ANTECEDENTES GENERALES Y ESPECIFICOS

Marco Teórico:

La enterocolitis necrosante (ECN) es un trastorno potencialmente mortal que afecta el tracto intestinal del recién nacido (RN) ⁽¹⁻²⁾.

Se describió por primera vez hace más de un siglo. En las décadas de 1940 a 1950 se publicaron una serie de casos de enterocolitis. Desde entonces, muchos médicos y científicos han dedicado su investigación a comprender la patogénesis de ECN, desarrollar terapias e intervenciones para prevenir esta enfermedad y promover estrategias de manejo ⁽¹⁻²⁾.

Sigue siendo una de las condiciones más graves y letales encontradas en la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Carece de biomarcadores de diagnóstico o terapias dirigidas, dificultando la determinación clínica y manejo ⁽²⁾. Afecta principalmente a los RN de edad gestacional menor de 32 semanas y con peso bajo al nacimiento, cuanto menor es la edad gestacional mayor es la incidencia de la enfermedad ⁽³⁾. Se caracteriza por inflamación y necrosis del intestino delgado distal y colon proximal, con infiltración extensa de neutrófilos que conducen a perforación, peritonitis, sepsis sistémica y falla multiorgánica ⁽³⁾.

Aunque el reconocimiento temprano y agresivo han mejorado los resultados, sigue siendo responsable de una morbilidad y mortalidad del 20 al 30% ⁽⁴⁾.

La incidencia de enterocolitis necrosante es de 2 a 7% entre los RN con edad gestacional menor de 32 semanas, y de 5 a 22 % entre los RN con peso menor de 1000 gramos ⁽⁵⁾.

Se estima que en países en vías de desarrollo afecta alrededor de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, en México la incidencia calculada es de 0.2 – 3/1000 nacimientos, incrementándose conforme disminuye el peso y la edad gestacional ⁽⁶⁾.

Factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante:

La fisiopatología de la ECN no se conoce por completo y no se cuentan con estrategias confiables para su detección temprana, por lo tanto, los intentos de comprender y predecir ECN giran en torno al estudio de los factores de riesgo para su desarrollo. El parto prematuro sigue siendo el mayor riesgo, existiendo un riesgo gestacional inverso. En RN de muy bajo peso al nacer (menor de 1500 gramos). El uso prolongado de antibióticos en la primera semana de vida, uso de catéter umbilical la alimentación con fórmula en lugar de leche materna se asocian adicional y consistentemente con el desarrollo de ECN, los defectos congénitos y especialmente cardíacos, las transfusiones, el tratamiento de antiinflamatorios no

esteroides para el tratamiento del conducto arterioso persistente, la supresión del ácido gástrico ⁽⁷⁾.

En estudios de cohortes humanas, combinados con evidencia experimental de modelos animales sugieren que la ECN es de origen multifactorial. La inmadurez inmunológica, la función intestinal subdesarrollada, la colonización microbiana aberrante contribuyen a la lesión intestinal, las respuestas inflamatorias excesivas y el desarrollo de ECN ⁽⁷⁾. Al manifestarse la ECN los RN tienen concentraciones aumentadas de citocinas proinflamatorias circulantes como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 8, 12 y 18. Las vías del huésped involucradas en la patogenia incluyen aquellas asociadas con la activación de los receptores tipo Toll (TRL), los cuales desempeñan un papel fundamental en el equilibrio de las respuestas inflamatorias a las bacterias y la homeostasis, la reparación de tejidos y el mantenimiento de la integridad de la barrera ⁽⁷⁾.

Enterocolitis y cardiopatías congénitas.

Aunque ECN es una enfermedad que afecta principalmente a RN prematuros, también ocurre en RN a término donde se relacionan las cardiopatías congénitas como principal factor de riesgo hasta en un 3.3% ⁽⁸⁾. Los RN con cardiopatía congénita tienen un mayor riesgo de isquemia durante el parto y la transición de la circulación fetal a la neonatal. Se ha sugerido isquemia a nivel intestinal debido al fenómeno de robo ductal, caracterizada por un flujo sanguíneo diastólico retrogrado en la aorta abdominal secundario a un corto circuito de izquierda a derecha, acompañadas de presiones diastólicas bajas. En RN con circulación pulmonar o sistémica dependiente de conducto, que son tratados con prostaglandinas a menudo se presenta reflujo diastólico retrogrado ⁽⁸⁻⁹⁾.

Enterocolitis y el tipo de alimentación.

Desde la década de 1990, la leche humana ha demostrado reducir el riesgo de ECN comparándola con sucedáneo a base de proteínas bovinas, con una incidencia de ECN de 6 a 10 veces mayor en recién nacidos alimentados exclusivamente con sucedáneo a base de proteínas bovinas, comparando con RN alimentados exclusivamente con leche materna ⁽¹³⁾. Una dieta basada exclusivamente en leche humana incluye leche propia de la madre, leche humana de donante, y fortificante derivado de la leche humana de donante. Dieta basada exclusivamente en leche humana en RN prematuros se ha asociado con una disminución en la incidencia de ECN, sepsis de inicio tardío, intolerancia alimentaria y mortalidad. La pérdida de la diversidad bacteriana y el aumento de la abundancia de bacterias se conoce como disbiosis intestinal, lo cual se ha asociado con mayor incidencia para el desarrollo de ECN en RN prematuros ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. La leche materna tiene una osmolaridad alrededor de 300 mOsm/L, aumenta las enzimas proteolíticas, disminuyendo el pH gástrico, proporciona bacterias beneficiosas como Lactobacilos y bifidobacterias, contiene cantidades significativas de oligosacáridos no digeribles que desempeñan el papel como probióticos, nutriendo y promoviendo el crecimiento de los microorganismos

intestinales favorables para el epitelio bacteriano; Estimula el peristaltismo y la motilidad intestinal ⁽¹²⁻¹³⁾. Se ha demostrado que atenúa la respuesta inflamatoria por el receptor Toll 4, al activar el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) dando como resultado una mejor cicatrización de la mucosa intestinal, proliferación de células madre y descenso de apoptosis de los enterocitos ⁽¹²⁻¹³⁾.

Enterocolitis y el uso de Medicamentos.

Aunque con evidencia baja a moderada está evitar la terapia prolongada con antibióticos, agentes hiperosmolares, bloqueadores de histamina 2 y anemia severa. El intestino fetal está expuesto al líquido amniótico (osmolaridad 275 mOsm/kg). Después del nacimiento el intestino está expuesto a la leche materna (osmolaridad 300 mOsm/kg). Las recomendaciones de la Asociación Mexicana de Pediatría en 1976, establecen que la osmolaridad no debe exceder los 450 mOsm/kg.

Enterocolitis y Probióticos.

En cuanto al papel de los probióticos: Existen diversos estudios in vitro e in vivo que han demostrado los mecanismos a través de los cuales los probióticos y las bacterias comensales protegen el intestino inmaduro, estos regulan positivamente los genes citoprotectores, regulan a la baja los genes pro inflamatorios, producir ácidos de cadena corta, apoyar la función de barrera y la maduración, competir con otros microbiomas y regular las vías inmunes innatas y adaptativas. El metaanálisis de estos estudios muestran una reducción de ECN cuando se administran probióticos a recién nacidos prematuros (riesgo relativo, 0,53; IC del 95%, 0,42-0,66) ⁽¹⁶⁾.

Manifestaciones Clínicas.

El inicio de los síntomas varía y está inversamente proporcional con la edad gestacional, la mediana de edad de aparición de los síntomas en RN menor de 26 semanas de gestación es a los 23 días, en mayores de 31 semanas es de 11 días, en RN término es de 7 a 12 días ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Las manifestaciones clínicas son variables, y en la actualidad el diagnóstico es clínico, lo más característico es un cambio repentino en la tolerancia a la alimentación, distensión abdominal, aumento del volumen residual, abdomen doloroso, vómitos gástricos con progresión a biliares, constipación, hematoquecia, gasto biliar a través de sondas de alimentación enteral, los hallazgos físicos son inespecíficos incluyen apnea, insuficiencia respiratoria, letargo, edema y/ o eritema en región abdominal, equimosis y ascitis, datos de obstrucción intestinal, inestabilidad térmica, en casos complicados shock séptico, coagulopatía y falla renal, el cuadro clínico de estos pacientes en general es variable. Radiológicamente, la neumatosis intestinal es una de las manifestaciones más específicas de ECN ⁽¹⁷⁾. No existe una prueba de laboratorio específica cuando se sospecha de ECN

solicitamos hemograma completo, química sérica, estudios de coagulación, gases séricos. Los parámetros de laboratorio son muy inespecíficos sin embargo la trombocitopenia y leucopenia son comunes. El incremento del lactato y proteína C reactiva (PCR) comúnmente incrementan en estado avanzado ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

El íleon terminal y el colon están afectados en la mayoría de los casos, aunque en los casos graves se afecta todo el tracto gastrointestinal; En el examen microscópico, el intestino se observa distendido y hemorrágico, en ocasiones hay acumulaciones suberosas de gas a lo largo del borde mesentérico; Se produce necrosis gangrenosa en el borde antimesentérico incrementando el riesgo de perforación; A medida que el intestino cicatriza aparecen engrosamientos de las paredes intestinales, adherencias fibrosas y áreas de estenosis ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾.

Clasificación y tratamiento

ECN fue clasificada por Walsh y Kliegman. Modificaron los criterios de Bell en función de los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Los criterios de estadificación de Bell modificados brindan una definición clínica uniforme basada en la gravedad de los hallazgos sistémicos, intestinales, radiológicos y de laboratorio.

Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos	Tratamiento
1 A Presunta	Temperatura inestable, apnea bradicardia.	Residuo elevado previo a la alimentación por sonda, leve distensión abdominal, sangre oculta en las heces.	Normal o íleo leve	Dieta absoluta, antibióticos por 3 días.
1 B	Igual que en la 1 A	Igual que en la 1A, más sangre macroscópica en las heces.	Igual que en la 1 A.	Igual que la 1 A.
II Definida A: levemente Enfermo	Igual que la 1A	Igual que en la 1, más ausencia de ruidos hidroaéreos, dolor en la palpación abdominal.	Íleo, neumatosis intestinal	Dieta Absoluta, antibióticos por 7 a 10 días.
B: Moderadamente enfermo	Igual que en la 1, más acidosis metabólica leve, trombocitopenia leve.	Igual que en 1, mas ausencia de ruidos hidroaéreos, dolor definido en la palpación abdominal, celulitis abdominal, masa en el	Igual que en la II A, mas gas en la vena porta con o sin ascitis	Dieta Absoluta, antibióticos por 14 días.

		cuadrante inferior derecho		
III Avanzada A: Gravemente enfermo, intestino intacto	Igual que II B, mas hipotensión, bradicardia, acidosis respiratoria, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada, neutropenia,	Igual que en la I y II, mas signos de peritonitis generalizada, marcado dolor en la palpación y distensión abdominal.	Igual que en II B, mas ascitis definida.	Dieta Absoluta, antibióticos por 14 días, reposición de líquidos, soporte inotrópico, tratamiento con respirador, paracentesis.
B: Gravemente enfermo, intestino perforado.	Igual que en la III A	Igual que en la III A.	Igual que en la III B, mas hemoperitoneo	Igual que en la III A, mas cirugía.

Tomado de Walsh MC, Kliegman RM, Fonaroff AA. Necrotizing enterocolitis a practitioner's perspective. *Pediatr Rev.* 1988;9 219-226.

En estudios observacionales se ha demostrado que la aplicación temprana de antibióticos o el uso por más de 5 días se asocia con mayor riesgo de enterocolitis (13- 14). Un informe de la Red de investigación Neonatal del instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano sobre más de 11 000 RN prematuros, (peso al nacer de 401 a 1500 g) de 1998 a 2001, la incidencia de enterocolitis fue del 7.1%. Los RN con ECN en comparación con los controles emparejados tenían más probabilidades de haber recibido antagonistas H2 (razón de posibilidades [OR] 1,71; IC del 95%: 1,34-2,19) (12-13).

En 1990, un estudio multicentrico prospectivo que incluyo a 926 RN prematuros evaluó el efecto de la alimentación con leche materna versus la alimentación con formula en el desarrollo de ECN. Entre los RN que fueron alimentados exclusivamente con sucedáneo de leche humana, ECN fue de 6 a 10 más común que entre RN que recibieron exclusivamente leche humana y 3 veces más común que entre RN que recibieron una combinación de leche materna y sucedáneo. En el 2012 la Academia Americana de Pediatría (AAP) aprobó la leche materna como fuente nutricional preferencial para los RN prematuros, debido a las reducciones notorias en las tasas de sepsis, ECN, retinopatía del prematuro y mortalidad con una mejor tolerancia a la alimentación, resultados del desarrollo y función inmunológica (13-14).

En el 2014 un metaanálisis evaluó 11 ensayos controlados aleatorizados o cuasialeatorios que compararon el crecimiento y el desarrollo de los RN prematuros que recibieron sucedáneo de leche humana versus leche materna de donante (DHM). De los 11 ensayos, solo 4 usaron leche materna de donante fortificada. Aunque con RN alimentados con sucedáneo tuvieron un mejor crecimiento, no hubo diferencias en los resultados del desarrollo neurológico ni en las tasas de crecimiento posteriores al alta; sin embargo, la alimentación con formula aumento el riesgo de ECN con un índice de riesgo de 2.77 (IC del 95%, 1.4- 5.46) (13-14).

En un estudio Realizado por White y Harkavy describen el riesgo potencial de un aumento de la osmolaridad de hasta 300% tras la administración de medicación a la leche materna o sucedáneo de leche humana ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ECN es un trastorno caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que se asocia con inflamación severa, invasión de organismos formadores de gas entérico y disección de gas hacia la pared intestinal y el sistema venoso portal. Es responsable de una morbilidad sustancial a largo plazo en los supervivientes de la UCIN, en particular en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

La patogenia sigue siendo desconocida, sin embargo, se sabe que cambios provocados por una inflamación intestinal grave son el principal desencadenante. La evidencia disponible respalda un mecanismo de múltiples factores que requiere la presencia concurrente de un tracto intestinal y un sistema inmunológico inmaduros, desencadenantes que conducen a la disbiosis que da como resultado un mayor crecimiento de bacterias potencialmente patógenas y una respuesta inflamatoria exagerada del huésped con liberación de citocinas y quimiocinas. Los hallazgos específicos varían desde lesión de la mucosa hasta necrosis y perforación intestinal de espesor total. El íleon terminal y el colon están afectados en la mayoría de los casos, aunque en los casos graves se afecta todo el tracto gastrointestinal, lo cual causa secuelas que afectan en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

En los diferentes estudios realizados se han identificado algunos factores de riesgo, que incluyen edad gestacional (a menor edad mayor susceptibilidad secundario a inmadurez inmunológica e intestinal), peso bajo al nacimiento, tipo de alimentación, el uso de algunos medicamentos, el estado hemodinámico, uso de catéter umbilical. Sin embargo, su frecuencia y su peso como factor de riesgo es distinto de estudio a estudio, además de que la diferencia clínica epidemiológica de cada hospital modula el peso específico de los factores de riesgo, lo que conduce a diferencias sustanciales entre estudios y hospitales.

Con base en lo anterior es necesario conocer e identificar los factores de riesgo para disminuir las complicaciones a corto, mediano y largo plazo en neonatos del Hospital para el Niño Poblano. De donde se desprende la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrosante en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital para el Niño Poblano?

V.- JUSTIFICACIÓN:

Magnitud e impacto: Enterocolitis necrosante es una emergencia gastrointestinal más común en el neonato, representa una incidencia de 1- 3 casos por 1000

nacimientos a nivel mundial, con una mortalidad del 12 al 14% en el recién nacido pretérmino y con peso menor a 1,500 gramos. A nivel mundial no existen estadísticas confiables de la incidencia ni mortalidad. Se conoce que los factores de riesgo más importantes es la prematurez, peso bajo, sepsis, cardiopatías, tipo de alimentación, uso de catéter venoso o arterial, de los cuales algunos factores son susceptibles de modificar.

Trascendencia: La realización del presente estudio permitió conocer cuáles son los factores significativos, asociados a enterocolitis necrosante en neonatos del Hospital para el Niño Poblano, e identificar aquellas causas o condiciones modificables para implementar medidas de prevención con la finalidad de influir en la incidencia.

Factibilidad y Vulnerabilidad: Fue factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requirió de recursos económicos adicionales, la información se obtuvo de los expedientes.

VI.- OBJETIVOS:

Objetivo General: Identificar los factores asociados a enterocolitis necrosante en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital para el Niño Poblano del periodo enero 2019 a mayo 2022

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Determinar los factores de riesgo para enterocolitis necrosante en el Hospital para el Niño Poblano.
2. Determinar los factores pueden ser modificables para impactar en su incidencia
3. Determinar comorbilidades neonatales de riesgo para enterocolitis necrosante.

VII. - HIPÓTESIS

Por el diseño de estudio, no amerita emisión de hipótesis.

VIII A.- TIPO DE ESTUDIO

Por la naturaleza de la pregunta: **Cualitativo**

Actitud del investigador: **Observacional**

Asociación de variables: **Analítico**

Ejecución en el tiempo: **Transversal**

Posición de los fenómenos a estudiar: **Retrospectivo**

Tipo de población: **Homodémico**

Número de centros participantes: **Unicéntrico.**

VIII B.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles

Material y método:

VIII C.- POBLACION.

Neonatos hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital para el Niño Poblano.

Periodo de estudio:

Enero 2019- mayo 2022

VIII D.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizará con la fórmula para estudios de casos y controles de Fleiss con corrección de continuidad, considerando un intervalo de confianza de 95%, y un poder de 80%, con una relación de casos (niños con diagnóstico de enterocolitis)1:4 con Odds Ratio esperado de 4.0 de acuerdo con estudios previos. Obteniéndose un tamaño muestral para casos de 95 pacientes.

VIII E.- UNIDAD DE ANALISIS:

Se utilizará el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizará el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistirá en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizará la media, la desviación estándar y el rango.

VIII F.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión ambos grupos:

- Neonatos hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo de estudio (enero 2019 a mayo 2022) en el Hospital para el Niño Poblano
- De ambos sexos y cualquier edad gestacional al nacimiento.

Criterios de inclusión para casos (Grupo A).

- Con diagnóstico de enterocolitis necrosante

Criterios de inclusión para controles (Grupo B).

- Recién nacidos sin diagnóstico de enterocolitis necrosante

Criterios de Eliminación

- Expediente incompleto
- Recién nacidos con registro de menos del 90% de las variables.

Criterios de Exclusión

- Recién nacidos con anomalías mayores incompatibles con la vida.

VIII G.- VARIABLES

Definición y operacionalización de las variables de estudio.

A continuación, se define y operacionalizan las variables de estudio:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de escala	Tipo de Variable	Medición/ Valor	Instrumento
Edad gestacional	Semanas de gestación al momento del nacimiento.	Semanas de gestación al momento de nacimiento, se mide en número.	Discreta	Cuantitativa	Semanas	Expediente
Vía de Nacimiento	Vía por la que se resolvió el parto.	Vía de nacimiento del neonato.	Nominal dicotómica	Cualitativa	Vaginal Abdominal.	Expediente
Sexo del Recién nacido	Diferencia física y constitucional del hombre o mujer.	Características sexuales que permiten la clasificación del individuo como Masculino o Femenino.	Nominal dicotómica	Cualitativa.	Masculino Femenino	Expediente.
Peso al nacer	Masa del individuo al nacimiento	Peso al momento del nacimiento y se expresa en gramos.	Discreta	Cuantitativa	Gramos	Expediente.
Apgar	Calificación del estado de adaptación global del neonato al medio externo, mediante a los parámetros: respiración, coloración, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos.	Puntuación obtenida de la valoración del paciente con la escala APGAR. Se mide al minuto y a los 5 minutos.	Discreta	Cuantitativa.	Puntuación	Expediente.
Alimentación de inicio	Ministración de sucedáneo	Día de inicio, volumen en mililitros, tipo de sucedáneo, leche materna, sucedáneo para prematuro.	Nominal	Cualitativa	Volumen en mililitros	Expediente

Uso de antibióticos.	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que elimina o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismo vivos.	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que elimina o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismo vivos.	Discreta	Cuantitativa.	En cantidad, miligramos.	Expediente.
Cardiopatía Congénita	Malformación cardíaca presente al nacimiento y que se origina en las primeras semanas de gestación por factores que actúan alterando o deteniendo el desarrollo embriológico del sistema cardiovascular.	Malformación cardíaca presente al nacimiento y que se origina en las primeras semanas de gestación por factores que actúan alterando o deteniendo el desarrollo embriológico del sistema cardiovascular.	Discreta	Cualitativa	Tipo de Cardiopatía	Expediente
Catéter umbilical	Colocación de catéter de onfaloclis en vena o arteria.	Colocación de catéter de onfaloclis en vena o arteria.	Discreta	Cualitativa	Tipo de catéter: Venoso Arterial	Expediente.

VIII. H. ESTRATEGIA DE TRABAJO

- ✓ Recolección de expedientes clínicos del servicio de neonatología
- ✓ Revisión de diagnósticos clínicos
- ✓ Cumple criterios para enterocolitis
- ✓ Clasificación mediante criterio de inclusión, o eliminación.
- ✓ Hoja de recolección de datos
- ✓ Creación de datos Excel
- ✓ Descripción de graficas
- ✓ Interpretación de resultados.

VIII I.- UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.

Unidad de cuidados intensivos del Hospital para el Niño Poblano.

Enero 2019- mayo 2022.

VIII K.- TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

1. Se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados en la fecha establecida de estudio
2. Recién nacido que haya cursado con diagnóstico de enterocolitis se considera caso y se asignó como grupo A.
3. Para reunir los controles se seleccionaron expedientes que cuenten con los mismos factores de riesgo utilizadas para reunir a los casos, que no hayan cursado con el diagnóstico de enterocolitis necrosante, pareados por sexo, edad gestacional y se asignó como grupo B.
4. Se registraron la siguiente información de ambos grupos: Edad gestacional, peso al nacimiento, vía de nacimiento, sexo del recién nacido, puntuación de APGAR, tipo de alimentación, uso previo de medicamentos, uso de catéter umbilical.

VIII. L.- RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

1. Tras la captura de los datos, se realizó el análisis estadístico en SPSS y se presentan los resultados en forma de tesis.

VIII M.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizará el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consiste en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

Para calcular del Odds Ratio (OR) crudo se utilizarán tablas de 2x2 y pruebas Chi-cuadrada y exacta de Fisher. Además, se realizó una regresión logística binaria para determinar los factores asociados independientemente a enterocolitis necrosante con el método enter y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Considerando significativa una $p < 0.05$. Utilizando tablas y gráficos para presentar la información.

IX.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo, dado que el estudio es observacional y prospectivo, y por lo tanto no se realizaron procedimientos diagnósticos o terapéuticos que implicaran riesgo para los pacientes.

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos.

X.- ASPECTOS FINANCIEROS

Recursos materiales

- Impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Tesista: Dra. Maricela Calderón Flores
- Asesor Experto: Dra. Elvia Patricia Concha González.
- Asesor Metodológico: Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González.

Recursos financieros

La papelería fue proporcionó por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se cuenta con la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

XI.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	Abril 2021			Noviembre 2021.			Noviembre-diciembre 2021.			Noviembre 2021- mayo 2022.			Junio 2022.		
1.- Búsqueda bibliográfica	■	■	■												
2.- Diseño del protocolo				■	■	■									
3.- Aprobación del protocolo							■	■	■						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										■	■	■			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													■	■	■

XII. RESULTADOS

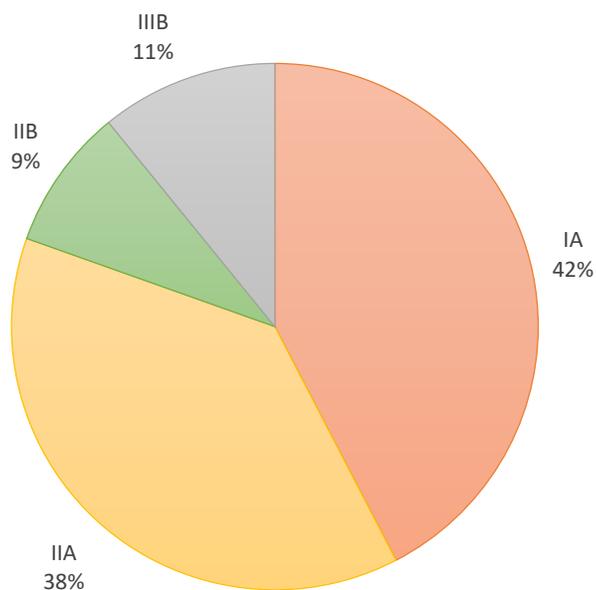
A continuación, se presentan los resultados de una población de 157 neonatos que fueron incluidos en el estudio para determinar los factores de riesgo para enterocolitis necrosante, de los cuales 92 presentaron enterocolitis asignándose como grupo A (casos) y 65 no presentaron enterocolitis necrosante asignándose como grupo B (controles).

Cuadro 1: Distribución con diagnóstico de enterocolitis

	Frecuencia	Porcentaje
Grupo A (casos)	92	58.6%
Grupo B (Controles)	65	41.4%
Total	157	100.0%

Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 1: Distribución por tipo de enterocolitis.



El tipo de enterocolitis más prevalente fue IA con el 42.4% de pacientes, seguido de IIA con el 38.0% de pacientes, seguido de IIIB con el 10.9% de pacientes y por último IIB con el 8.7% de pacientes.

Cuadro 2: Comparativo de la edad gestacional por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad gestacional	34.76	3.64	36.13	2.91	0.013

Fuente: Elaboración propia.

La edad gestacional mostró una media mayor para los pacientes del grupo de controles (36.13 ± 2.91 vs 34.76 ± 3.64), siendo significativa la diferencia ($p=0.013$), por lo que los pacientes con enterocolitis tienen edad gestacional menor.

Cuadro 3: Comparativo de la vía de nacimiento por grupo de estudio

Vía de nacimiento	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Vaginal	37	40.2%	28	43.1%	0.720
Cesárea	55	59.8%	37	56.9%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

La vía de nacimiento vaginal fue más frecuente en los pacientes sin enterocolitis (43.1% vs 40.2%) y la vía cesárea fue más prevalente entre los pacientes con enterocolitis (59.8% vs 56.9%) sin presentarse significativa la diferencia ($p=0.720$). Por lo que la vía de nacimiento no varía en pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 4: Comparativo del sexo del neonato por grupo de estudio

Sexo	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Femenino	44	47.8%	25	38.5%	0.244
Masculino	48	52.2%	40	61.5%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

El sexo femenino fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (47.8% vs 38.5%) y el masculino fue más prevalente en los pacientes sin enterocolitis (61.5% vs 52.2%) sin presentarse significativa la diferencia ($p=0.244$). Por lo que el sexo no varía en pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 5: Comparativo del peso del neonato por grupo de estudio

Peso	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Peso	2.63	3.91	2.46	0.65	0.723

Fuente: Elaboración propia.

El peso mostró una media mayor para los pacientes del grupo de pacientes con enterocolitis (2.63 ± 3.91 vs 2.46 ± 0.65), no mostrándose significativa la diferencia ($p=0.723$). Por lo que el peso no varía en pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 6: Comparativo del puntaje APGAR por grupo de estudio

APGAR	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
APGAR	7.38	1.11	8.05	0.87	<0.0001

Fuente: Elaboración propia.

El puntaje de APGAR mostró una media mayor para los pacientes del grupo de pacientes sin enterocolitis (8.05 ± 0.87 vs 7.38 ± 1.11), presentándose significativa la diferencia ($p < 0.05$). Por lo que el APGAR fue menor en los pacientes con enterocolitis.

Cuadro 7: Comparativo del uso de antibiótico por grupo de estudio

Uso de antibióticos	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	72	78.3%	43	67.2%	0.122
No	20	21.7%	21	32.8%	
Total	92	100.0%	64	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

El uso de antibióticos fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (78.3% vs 67.2%) sin presentarse significativa la diferencia ($p = 0.122$). Por lo que el uso de antibióticos no varía en pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 8: Comparativo de asfixia perinatal por grupo de estudio

Asfixia perinatal	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	19	20.7%	4	6.2%	0.011
No	73	79.3%	61	93.8%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

La asfixia perinatal fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (20.7% vs 6.2%) mostrándose significativa la diferencia ($p = 0.011$). Por lo que la presencia de asfixia perinatal es más frecuente en pacientes con enterocolitis.

Cuadro 9: Comparativo de cardiopatía por grupo de estudio

Cardiopatía	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	75	81.5%	50	76.9%	0.481
No	17	18.5%	15	23.1%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

La cardiopatía fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (81.5% vs 76.9%) sin presentarse significativa la diferencia ($p=0.481$). Por lo que la presencia de cardiopatía no varía en pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 10: Comparativo de catéter umbilical por grupo de estudio

Catéter umbilical	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	32	34.8%	10	15.4%	0.007
No	60	65.2%	55	84.6%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

La colocación de catéter umbilical fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (34.8% vs 15.4%) mostrándose significativa la diferencia ($p=0.007$). Por lo que la colocación de catéter umbilical fue más frecuente en pacientes con enterocolitis.

Cuadro 11: Comparativo de sepsis por grupo de estudio

Sepsis	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	71	77.2%	40	61.5%	0.034
No	21	22.8%	25	38.5%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

La presencia de sepsis fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (77.2% vs 61.5%) mostrándose significativa la diferencia ($p=0.034$). Por lo que la presencia de sepsis fue más frecuente en pacientes con enterocolitis.

Cuadro 12: Comparativo de tipo de alimentación por grupo de estudio

Tipo de alimentación	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Materna	47	51.1%	39	60.0%	0.269
Sucedáneo de leche humana	20	21.7%	11	16.9%	0.455
Mixta	3	3.3%	0	0.0%	0.142
Ayuno	22	23.9%	15	23.1%	0.903
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia

La alimentación materna fue más frecuente en pacientes sin enterocolitis (60.0% vs 51.1%) sin presentarse significativa ($p=0.269$). La alimentación con sucedáneo de leche humana fue más frecuente en pacientes con enterocolitis (21.7% vs 16.9%) sin presentarse significativa ($p=0.455$). La alimentación mixta fue más frecuente en pacientes con enterocolitis (3.3% vs 0.0%) sin presentarse significativa ($p=0.142$). El ayuno fue más frecuente en pacientes con enterocolitis (23.9% vs 23.1%) sin presentarse significativa ($p=0.903$). Al no existir significancia estadística en ningún

tipo de alimentación, se asume que no hay diferencias entre pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 13: Comparativo de uso de inhibidor de bomba de protones por grupo de estudio

Inhibidor de bomba de protones	Grupo				Valor p
	Casos		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	17	18.5%	10	15.4%	0.613
No	75	81.5%	55	84.6%	
Total	92	100.0%	65	100.0%	

Fuente: Elaboración propia.

El uso de inhibidor de bomba de protones fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (18.5% vs 15.4%) mostrándose no significativa la diferencia ($p=0.613$). Por lo que el uso de inhibidor de bomba de protones fue igual entre pacientes con y sin enterocolitis.

Cuadro 14: Análisis multivariado del riesgo de enterocolitis

Variable	Odds ratio (OR)	IC 95%	Valor p
Edad gestacional menor de 36 semanas	1.55	0.81-2.96	0.179
Vía de nacimiento cesárea	1.12	0.59-2.14	0.720
Sexo masculino	0.68	0.35-1.30	0.244
Peso menor de 2.5 kilogramos	1.33	0.70-2.53	0.380
APGAR menor de 8	4.80	2.09-10.98	<0.0001
Uso de antibióticos	1.75	0.85-3.61	0.122
Asfixia perinatal	3.96	1.28-12.29	0.011

Cardiopatía	1.32	0.60-2.89	0.481
Catéter umbilical	2.93	1.32-6.52	0.007
Sepsis	2.11	1.05-4.24	0.034
Alimentación materna	0.69	0.36-1.32	0.269
Alimentación con formula	1.36	0.60-3.08	0.455
Alimentación mixta	No calculado (división entre 0)		0.142
Ayuno	1.04	0.49-2.21	0.903
Inhibidor de bomba de protones	1.24	0.53-2.93	0.613

Fuente: Elaboración propia.

Solamente presentaron riesgo significativo: APGAR menor de 8 (OR=4.8, IC 95%=2.09-10.98, $p<0.0001$), la asfixia perinatal (OR=3.96, IC 95%=1.28-12.29, $p=0.011$), colocación de catéter umbilical (OR=2.93, IC 95%=1.32-6.52, $p=0.007$) y sepsis (OR=2.11, IC 95%=1.05-4.24, $p=0.034$).

Cuadro 15: Análisis de regresión logística

	B	Sig.	Exp(B)	IC 95%	
				Inferior	Superior
Edad gestacional menor de 36 semanas	.200	.688	1.222	.460	3.244
Vía de nacimiento por cesárea	-.160	.691	.852	.386	1.879
Sexo masculino	-.559	.143	.572	.271	1.209
Peso menor de 2.5 kilogramos	-.302	.555	.740	.272	2.012
APGAR menor de 8	1.767	.002	5.854	1.963	17.453
Uso de antibióticos	.252	.608	1.287	.491	3.376
Asfixia perinatal	1.395	.040	4.035	1.069	15.236
Cardiopatía	.118	.816	1.126	.416	3.045
Catéter umbilical	.823	.086	2.278	.889	5.835
Sepsis	.615	.191	1.851	.735	4.658

Alimentación materna	.384	.451	1.469	.540	3.992
Alimentación con sucedáneo de leche humana	1.437	.032	4.209	1.129	15.692
Alimentación mixta	20.577	.999	864049792.386	.000	.
Inhibidor de bomba de protones	-.650	.254	.522	.171	1.595
Constante	-49.746	.999	.000		

Fuente: Elaboración propia.

La bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow presentó un valor de chi cuadrado de 14.287 y un valor $p=0.075$, por lo que el modelo se considera adecuado. Además, el modelo fue capaz de predecir correctamente el 68.6% de casos. El modelo indicó que fueron predictores de enterocolitis: APGAR menor de 8 (OR=5.854, IC 95%=1.963-17.453, $p=0.002$), asfixia perinatal (OR=4.035, IC 95%=1.069-15.236), $p=0.040$), y la alimentación con sucedáneo de leche humana (OR=4.209, IC 95%=1.129-15.692, $p=0.032$). Es decir, se incrementa hasta el 68.6% de riesgo para enterocolitis cuando los neonatos presentan Apgar menor de 8, asfixia perinatal y son alimentados con sucedáneos de leche humana.

XIII. DISCUSIÓN

En el análisis de resultados, la edad gestacional fue mayor en los controles (36.13 ± 2.91 vs 34.76 ± 3.64 , $p=0.013$); mientras que el peso no presentó diferencias entre casos y controles. Respecto a lo cual se ha reportado por Battersby et al. que, en un estudio nacional de RN en el Reino Unido, la incidencia de enterocolitis necrosante fue del 11 % en los nacidos a las 24 semanas de gestación y disminuyó al 0.5 % en los nacidos a las 31 semanas de gestación. Este estudio también demostró un mayor riesgo de enterocolitis necrosante en el contexto de una puntuación z del peso al nacer decreciente (OR ajustado: 1.29; IC del 95 %: 1.17–1.43 por cada unidad de disminución en la puntuación z del peso al nacer) ⁽²¹⁾. De acuerdo a Samuels et al., el bajo peso al nacer es el factor pronóstico significativo más comúnmente informado para enterocolitis necrosante entre los RN en la literatura actual, lo que está en línea con grandes estudios de cohortes que describen la mayor incidencia de enterocolitis necrosante entre los bebés con los pesos al nacer más bajos. Curiosamente, la relevancia clínica del peso al nacer como factor pronóstico independiente de enterocolitis necrosante es cuestionable, con razones de probabilidad que oscilan entre 0.999 y 1.001 ⁽²²⁾.

La vía de nacimiento no presentó diferencias significativas entre casos y controles ($p>0.05$) además de no presentar riesgo con la prueba de odds ratio. En apoyo a

este hallazgo, Rose et al. ha informado datos contradictorios con respecto a la relación del parto por cesárea con el riesgo de enterocolitis necrosante con estudios que muestran que la cesárea es protectora, no asociada o asociada con un mayor riesgo de enterocolitis necrosante. El análisis secundario de los datos de los ensayos clínicos aleatorizados no mostró asociación con el parto por cesárea y enterocolitis necrosante (OR: 0.73; IC del 95 %: 0.46–1.16) ⁽²³⁾. También de interés, Samuels et al. por medio de una revisión sistemática encontró que dos estudios mostraron un efecto protector de la cesárea para desarrollar enterocolitis necrosante (ambos OR= 0.60). Los autores sugieren que esto se debe a un menor estrés durante el parto, aunque señalan que puede haber ocurrido un sesgo de selección ⁽²³⁾.

El sexo del neonato no mostró diferencias significativas entre grupos, además de no mostrar riesgo en el análisis multivariado (OR<1). Este hallazgo se encuentra respaldado por el reporte de Duchon et al. donde el género no influye en la incidencia de enterocolitis necrosante. El sexo masculino, aunque no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enterocolitis necrosante, está relacionado con un aumento de la mortalidad ⁽²⁴⁾.

El peso no mostró diferencias significativas entre grupos, además de no representar un factor de riesgo significativo. Lo que es discordante a lo descrito por Guthrie et al. Quien encontró en el año 2003 que el factor más importante asociado con la enterocolitis necrosante fue el bajo peso al nacer. En total, el 45% de los neonatos con enterocolitis necrosante pesó menos de 1,000 g y el 61% de los neonatos con enterocolitis necrosante quirúrgica pesó menos de 1,000 gramos ⁽²⁵⁾. Así mismo, Sankaran et al. en el año 2004 encontró que, aunque la incidencia de enterocolitis necrosante fue del 6.6 % entre los lactantes de muy bajo peso al nacer y solo del 0.7% entre los lactantes mayores de 1,500 gramos, estos últimos representaron el 29% del total de casos de enterocolitis necrosante. Hubo pocos casos de enterocolitis necrosante en recién nacidos que pesaban más de 2,500 g al nacer. Por lo tanto, aunque la incidencia de enterocolitis necrosante es más alta entre los bebés con muy bajo peso al nacer, el número real de casos entre los bebés con peso mayor de 1,500 gramos no es insignificante, y la enterocolitis necrosante no debe pasarse por alto entre los bebés que pesan hasta 2,500 g al nacer ⁽²⁶⁾. Además, Ongun et al; en el año 2020 describió que la enterocolitis necrosante es inversamente proporcional con el peso al nacer. La incidencia es del 12 % para los pesos al nacer de 500-750 gramos y hay una disminución recíproca del 3 % por cada 250 gramos de aumento en los pesos al nacer ⁽²⁷⁾.

El puntaje de APGAR fue mayor para los controles (8.05±0.87 vs 7.38±1.11), presentándose significativa la diferencia (p=<0.0001). Además, en el análisis bivariado se encontró al APGAR menor de 8 como factor de riesgo significativo (OR=4.8, IC 95%=2.09-10.98, p<0.0001); mientras que el análisis multivariado mostró al APGAR menor de 8 como predictor (OR=5.854, IC 95%=1.963-17.453, p=0.002). Hallazgo respaldado por Ahle et al. quien encontró que las puntuaciones

de Apgar inferiores a 7 a los cinco minutos se asociaron con una mayor incidencia de enterocolitis necrosante en edades gestacionales de 32-36 semanas (OR= 1.28, IC 95%=1.05-1.55, p=0.014). Por lo demás, no hubo asociación de Apgar bajo con enterocolitis necrosante ⁽²⁸⁾.

El uso de antibióticos no mostró diferencias entre grupos de estudio, respecto a lo cual, se ha demostrado que los antibióticos alteran el microbioma intestinal, lo que conduce a la restricción de la progresión normal de la colonización microbiana en los RN prematuros en comparación con los RN a término sanos y la posterior colonización por bacterias potencialmente patógenas, principalmente proteobacterias. Las decisiones de iniciar y continuar con los antibióticos en los RN prematuros generalmente se basan en el estado clínico de la madre y el RN y en el juicio clínico del neonatólogo tratante; sin embargo, estas decisiones pueden tener un gran impacto en el microbioma intestinal y el riesgo de enterocolitis necrosante ⁽²⁹⁾. Este impacto fue demostrado por Berkhout et al. el uso empírico de antibióticos durante un período prolongado (>3 días) se asoció con una probabilidad reducida de desarrollar enterocolitis necrosante (OR= 0.227 [IC 95 % 0.079–0.648]; p = 0.006). Estas observaciones, en combinación con la ausencia de cualquier asociación entre el desarrollo de enterocolitis necrosante y el número total de días tratados con antibióticos sugieren que, en particular, la colonización intestinal inicial juega un papel esencial en la patogenia de enterocolitis necrosante. Sobre la base de estos hallazgos, podría plantearse la hipótesis de que la manipulación microbiana, por ejemplo, mediante la administración de probióticos o antibióticos dirigidos, puede servir como una estrategia preventiva eficaz contra la enterocolitis necrosante ⁽³⁰⁾.

La asfixia perinatal fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (p=0.011), además de mostrarse como riesgo significativo en el análisis bivariado (OR=3.96, IC 95%=1.28-12.29, p=0.011), en el análisis multivariado se mostró significativo (OR=4.035, IC 95%=1.069-15.236), p=0.040). El hallazgo de que el riesgo de enterocolitis necrosante se correlaciona con la asfixia también apoya firmemente la noción de que la insuficiencia en el flujo mesentérico es un factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante ⁽³¹⁾.

La cardiopatía no mostró diferencias entre pacientes con y sin enterocolitis necrosante (p=0.481), hallándose en el 81.5% de casos y en el 76.9% de controles. Tasas muy superiores a lo descrito por Kelleher et al en el año 2021 quien reportó tasas de incidencia de enterocolitis necrosante en neonatos con cardiopatía congénita entre 3 y 5%.⁽³²⁾ Se ha sugerido que la reducción la perfusión mesentérica es la causa principal de la asociación de cardiopatía congénita y enterocolitis necrosante, aunque otros factores etiológicos también contribuyen al desarrollo de enterocolitis necrosante. ⁽³¹⁾

La colocación de catéter umbilical fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis (34.8% vs 15.4%) mostrándose significativa la diferencia ($p=0.007$). El análisis multivariado presentó a la colocación de catéter como factor de riesgo de enterocolitis necrosante (OR=2.93, IC 95%=1.32-6.52, $p=0.007$). Los catéteres umbilicales se han asociado con sepsis, enterocolitis necrosante y tromboembolismo; sin embargo, estas complicaciones se han asociado principalmente con catéteres arteriales. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) recomienda restringir la duración del uso de catéter umbilical a 14 días para minimizar las complicaciones. La práctica actual es mantener un catéter durante 7 a 10 días según la tolerancia a la alimentación. La posición óptima recomendada del catéter ha sido colocar la punta del catéter en la vena cava inferior ⁽³³⁾. La colonización inapropiada del intestino infantil relacionada con el entorno hospitalario puede ser un factor de riesgo de enterocolitis necrosante. Las muestras fecales bacterianas de lactantes hospitalizados inicialmente muestran una diversidad limitada y adquieren una comunidad más diversa con el tiempo. Los perfiles de estos bebés se vuelven más parecidos entre sí, lo que demuestra la transmisión cruzada de bacterias en el entorno hospitalario ⁽³⁴⁾.

La presencia de sepsis fue más frecuente en los pacientes con enterocolitis ($p=0.034$), en el análisis multivariado la sepsis se presentó como factor de riesgo significativo (OR=2.11, IC 95%=1.05-4.24, $p=0.034$). Este riesgo significativo fue descrito también por Zhang et al. quien también halló como factor de riesgo significativo (OR = 4.000, $p = 0.043$). Se ha descrito que cuando un neonato tiene septicemia, las bacterias se reproducen en la sangre y producen toxinas. El tracto intestinal inmaduro está expuesto a estos factores, lo que da como resultado una gran cantidad de citoquinas que median en una cascada inflamatoria. Se cree que la enterocolitis necrosante es precipitada por una cascada inflamatoria que provoca la liberación de citoquinas y daño al intestino inmaduro. De hecho, se cree que varias citocinas como el factor de necrosis tumoral α , el factor nuclear κB , el factor activador de plaquetas, la interleucina (IL)-18, el interferón- γ , la IL-6 y la IL-8 funcionan de forma sinérgica para contribuir al daño de la mucosa en enterocolitis necrosante ⁽³⁵⁾.

La alimentación con sucedáneo de leche humana fue más frecuente en pacientes con enterocolitis sin presentar significancia estadística ($p=0.455$), mostrándose como factor de riesgo en el análisis multivariado (OR=4.209, IC 95%=1.129-15.692, $p=0.032$). Hallazgo consistente con el reporte de Refat et al. donde se encontró que el 30.6% de los RN diagnosticados con enterocolitis necrosante recibieron lactancia materna exclusiva, el 58.3% de los RN recibieron alimentación con sucedáneo exclusivamente y el 11.1% de los lactantes recibieron lactancia materna y alimentación con sucedáneo ⁽³⁶⁾. De manera similar, Rose et al. demostró que el sucedáneo para prematuros, en comparación con la leche materna, aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante (RR: 2.61; IC del 95 %: 1.27–5.35) ⁽²³⁾. Por último,

Berkhout et al. encontró que, con respecto a la alimentación con sucedáneo, las probabilidades asociadas con el desarrollo de enterocolitis necrosante aumentaron para los RN alimentados con sucedáneo (OR= 3.36 [1.40–8.03]; p = 0.006) en el análisis multivariable en comparación con el análisis univariable. Tanto la presencia de proteínas bovinas intactas que conducen a la inflamación intestinal como la ausencia de leche humana con propiedades protectoras asociadas contribuyen a este mayor riesgo ⁽³⁰⁾.

El uso de inhibidor de bomba de protones no mostró diferencia entre grupos (p=0.613). Respecto a lo cual, Zhang et al. han descrito que los bloqueadores de los receptores H2 de histamina y los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de infección y enterocolitis necrosante en el período neonatal. El uso de bloqueadores H2 de la histamina en la UCIN es empírico, especialmente en lactantes con sangrado gastrointestinal y reflujo comprobados. Aunque en estos casos la administración puede proteger la mucosa de la producción extensiva de ácido gástrico y prevenir las úlceras por estrés, al mismo tiempo, puede neutralizar la defensa natural contra el crecimiento excesivo y la propagación de microorganismos ⁽³⁵⁾.

Debido a la falta de tratamientos efectivos para la enterocolitis necrosante, el enfoque de la investigación se ha desplazado hacia las estrategias para la prevención, específicamente la exposición temprana al calostro y la propia leche materna, consideración nutricional cuidadosa, probióticos, protección ambiental, y el cuidado piel a piel. Las estrategias de protección ambiental, como la reducción de la exposición a la luz y el sonido excesivos, la atención basada en señales y el cuidado piel a piel, también pueden ser fundamentales en la prevención de enterocolitis necrosante. Se ha demostrado que el contacto piel a piel reduce las tasas de mortalidad, mejora los resultados del desarrollo a corto y largo plazo y fortalece el vínculo entre el bebé y la madre, entre otros efectos positivos. En este sentido, una mayor frecuencia de contacto piel a piel se asocia con un mayor tono vagal durante la primera semana de vida, y ha mostrado una disminución de la morbilidad neonatal ⁽³⁷⁾.

En las últimas décadas se han implementado algunas estrategias preventivas (probióticos) o mejoradas (reducción de la tasa de fórmula), mientras que no se han introducido cambios en el tratamiento médico más que mejoras en los cuidados intensivos neonatales en general. Los antibióticos, el reposo intestinal y la descompresión, y las medidas de cuidados intensivos de apoyo siguen siendo el estándar de atención. La cirugía en caso de perforación, pero también en casos seleccionados —deterioro clínico a pesar del tratamiento médico— también puede ser parte del tratamiento. La tasa de mortalidad puede alcanzar hasta el 20-45 %, lo que convierte a la enterocolitis necrosante en una de las principales causas de muerte en bebés prematuros ⁽³⁸⁾.

Para finalizar la discusión se retoma el análisis de Cotten et al. donde en general, se considera que tres factores están necesariamente presentes para enterocolitis

necrosante: (1) un intestino inmaduro colonizado con microorganismos, (2) alimento en el intestino y (3) un evento desencadenante que compromete la integridad de la barrera mucosal ⁽³⁹⁾. Aquí cabe señalar que hacen falta estudios con mayores poblaciones que analicen los eventos desencadenantes de enterocolitis necrosante, con el fin de examinar otros factores no considerados en el presente estudio como lo es las transfusiones sanguíneas, las condiciones maternas que pudieran poner en riesgo a los neonatos, etc. Además, se sugiere que los estudios posteriores sean prospectivos con el fin de evitar el sesgo de la operacionalización de variables que depende de los registros de expedientes clínicos que en un determinado momento no tienen la homogeneidad deseada.

XIV. CONCLUSIONES

Se mostraron como factores de riesgo significativo: APGAR menor de 8, la asfixia perinatal, colocación de catéter umbilical y sepsis. Y, por otra parte, fueron predictores de enterocolitis: APGAR menor de 8, asfixia perinatal, y la alimentación con sucedáneo de leche humana.

En general, la enterocolitis necrosante es una enfermedad devastadora que exige el desarrollo de métodos no invasivos para predecir su aparición antes que los signos clínicos. La patogenia de la enterocolitis necrosante aún está bajo investigación, y aún no son dilucidados los factores de riesgo por completo. Además, los recién nacidos prematuros pueden ser más susceptibles a enterocolitis necrosante debido a su intestino subdesarrollado y la falta de mecanismos de defensa gastrointestinales completamente desarrollados. Las estrategias de tratamiento actuales generalmente incluyen antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal, soporte inotrópico y con líquidos, y cirugía si se perfora el intestino. Existe una necesidad crítica de determinar los factores de riesgo que permitan la identificación de neonatos en riesgo con el fin de instaurar medidas terapéuticas tempranas

XV.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Eaton S. Commentary on Blood group AB is associated with poor outcomes in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2021;56(11):1916–7
2. Watson SN, McElroy SJ. Potential prenatal origins of necrotizing enterocolitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):431–44.
3. De Fazio L, Beghetti I, Bertuccio SN, Marsico C, Martini S, Masetti R, et al. Necrotizing enterocolitis: Overview on in vitro models. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6761.
4. Song J, Dong H, Xu F, Wang Y, Li W, Jue Z, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254810.
5. OuYang X, Yang C-Y, Xiu W-L, Hu Y-H, Mei S-S, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age \leq 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J.* 2021;16(1):59
6. *Relaped.com*, 2020 - Sitio web. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE. ACTUALIZACIÓN 2020. - Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología. RELAPED.
7. Thänert R, Keen EC, Dantas G, Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: Current status and future directions. *J Infect Dis.* 2021;223(12 Suppl 2):S257–63.
8. van der Heide M, Mebius MJ, Bos AF, Roofthoof MTR, Berger RMF, Hulscher JBF, et al. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):553.
9. Kinstlinger N, Fink A, Gordon S, Levin TL, Friedmann P, Nafday S, et al. Is necrotizing enterocolitis the same disease in term and preterm infants? *J Pediatr Surg.* 2021;56(8):1370–4.
10. Fatemizadeh R, Mandal S, Gollins L, Shah S, Premkumar M, Hair A. Incidence of spontaneous intestinal perforations exceeds necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants fed an exclusive human milk-based diet: A single center experience. *J Pediatr Surg.*
11. Davis JA, Baumgartel K, Morowitz MJ, Giangrasso V, Demirci JR. The role of human milk in decreasing necrotizing enterocolitis through modulation of the infant gut microbiome: A scoping review. *J Hum Lact.* 2020;36(4):647–56.
12. Al-Hadidi A, Navarro J, Goodman SD, Bailey MT, Besner GE. *Lactobacillus reuteri* in its biofilm state improves protection from experimental necrotizing enterocolitis. *Nutrients.* 2021;13(3):918.
13. Moschino L, Duci M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Priante E, Baraldi E, et al. Optimizing nutritional strategies to prevent necrotizing enterocolitis and growth failure after bowel resection. *Nutrients.* 2021;13(2):340

14. Aleem S, Wohlfarth M, Cotten CM, Greenberg RG. Infection control and other stewardship strategies in late onset sepsis, necrotizing enterocolitis, and localized infection in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2020;44(8):151326
15. Latheef F, Wahlgren H, Lilja HE, Diderholm B, Paulsson M. The risk of necrotizing enterocolitis following the administration of hyperosmolar enteral medications to extremely preterm infants. *Neonatology.* 2021;118(1):73–9.
16. Yan X, Sangild PT, Peng Y, Li Y, Bering SB, Pan X. Supplementary bovine colostrum feedings to formula-fed preterm pigs improve gut function and reduce necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2021; Publish Ahead of Print. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000003147>.
17. Konak M. A rare anatomical location of necrotizing enterocolitis; Neonatal appendicitis. *Dicle Med J.* 2021;639–43.
18. El Manouni El Hassani S, Niemarkt HJ, Derikx JPM, Berkhout DJC, Ballón AE, de Graaf M, et al. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: a multicenter case-control study. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):617–25.
19. Gonçalves-Ferri WA, Ferreira CHF, Couto L de C de A, Souza TR, de Castro Peres T, Carmona F, et al. Low technology, mild controlled hypothermia for necrotizing enterocolitis treatment: an initiative to improve healthcare to preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2021;180(10):3161–70.
20. Department of Neonatology, Gazi University, Ankara, Turkey 2 Department of Neonatology, Health Sciences University, SUAM, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey 3 Department of Neonatology. Bursa, Turkey: Uludag University; DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21164.
21. Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012–13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:43-51
22. Samuels N, van de Graaf R, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics* 2017; 17:105
23. Rose A, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23(6):374-379
24. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2021; 48(2):229-250
25. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing Enterocolitis Among Neonates in the United States. *Journal of Perinatology* 2003; 23(4):278–285
26. Sankaran K, Puckett B, Lee DSC, et al. Variations in Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39:366–372
27. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(6):405-410

- 28** Ahle M, Drott P, Elfvin A, et al. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS ONE* 2018; 13(3):e0194352
- 29** Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 2017; 44(3):683–700
- 30** Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 2018; 114:277–284
- 31** Lu Q, Cheng S, Zhou M, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol* 2017; 58(2):165-170
- 32** Kelleher ST, McMahon CJ, James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatric Cardiology* 2021; 42:1688–1699
- 33** Sulemanji M, Vakili K, Zurakowski d, et al. Umbilical Venous Catheter Malposition Is Associated with Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants. *Neonatology* 2017; 111:337–343
- 34** Dickison L, Gonzalez C. Reducing Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis What Is the Recent Evidence and Biologic Plausibility Supporting Probiotics? *Adv Neonatal Care* 2022; 10.1097/ANC.0000000000000983
- 35** Zhang L, Lei X, Luo L, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a case–control study in southwest China. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(6):896-901
- 36** Refat NH, AboEl-Gheit AM, Hasanien SS. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care unit of Assiut University Children Hospital. *Journal of Current Medical Research and Practice* 2020; 5:423–428
- 37** Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020; 245(2):85–95
- 38** Zozaya C, García I, Avila A, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front. Pediatr* 2020; 8:188
- 39** Cotten CM. Modifiable Risk Factors in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2019; 46(1):129-143.

XVI.- ANEXOS

Recolección de datos

Expediente				
Nombre				
Año de Ingreso				
Edad gestacional				
Vía de nacimiento				
Sexo				
Peso				
Apgar				
Uso de antibióticos				
Asfixia perinatal				
Cardiopatía				
Catéter umbilical				
Sepsis				
Enterocolitis				
Tipo de enterocolitis				
Tipo de alimentación				
Uso de inhibidor de bomba de protones				