



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Perinatología**

**USO DE ANTIBIÓTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON  
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PREMATUROS MENORES  
DE 1500 GRAMOS EN 2022 Y 2023 EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de Especialista en:**

**NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. KARLA PAMELA ORTEGA OTAÑEZ**

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

**DRA. LEYLA MARÍA ARROYO CABRALES**

Asesora de Tesis



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2025**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**USO DE ANTIBIÓTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN 2022 Y  
2023 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



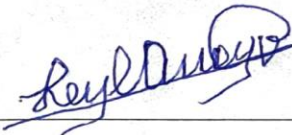
---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología



---

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología  
Instituto Nacional de Perinatología



---

**DRA. LEYLA MARÍA ARROYO CABRALES**  
Asesor (a) de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología

# ÍNDICE

1. Resumen	
2. Título y autores	1
3. Marco teórico	1-6
3.1 Antecedentes	1-6
4. Pregunta de investigación	6
5. Planteamiento del problema	6
6. Justificación	7
7. Objetivos	7
7.1 General	7
7.2 Específicos	7
8. Hipótesis	7
9. Material y métodos	7
9.1 Tamaño de la muestra	7
9.2 Criterios de inclusión	7
9.3 Criterios de exclusión	8
9.4 Definición operacional de variables	8-9
10. Análisis estadístico	9
11. Cronograma de actividades	10
12. Resultados	10-14
13. Discusión	14
14. Conclusión	15
15. Bibliografía	16-17

## RESUMEN

**Título:** Uso de antibióticos y su asociación con enterocolitis necrosante en prematuros menores de 1500 gramos en 2022 y 2023 en el Instituto Nacional de Perinatología

**Introducción:** La enterocolitis necrosante es un problema importante, se trata de la urgencia intestinal más frecuente en la etapa neonatal, es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta del 5-7% de los neonatos pretérmino, con una lesión intestinal variable, desde una lesión epitelial hasta afectación transmural y perforación, directamente proporcional a la edad gestacional y asociado a un peso al nacer <1500 gramos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de casos y controles, con datos de 261 recién nacidos con peso menor de 1500 gramos nacidos en 2022 y 2023, con y sin diagnóstico de enterocolitis necrosante.

**Resultados:** 91 pacientes cumplieron con diagnóstico de enterocolitis necrosante (34.8%), la media de presentación fue 19.51 días; el 98.9% tuvo esquema antibiótico (p 0.000), 84.6% previo a diagnóstico, el promedio de día de inicio fue de 4.34 días.

**Conclusión:** Se demuestra que existe asociación entre el uso de antibiótico y la presentación de enterocolitis necrosante, influye el momento de inicio del tratamiento y la duración del esquema.

**Palabras clave:** enterocolitis necrosante, prematuridad, 1500 gramos, antibiótico

## **ABSTRACT**

**Title:** Use of antibiotics and its association with necrotizing enterocolitis in premature babies under 1500 grams in 2022 and 2023, at the National Institute of Perinatology

**Background:** Necrotizing enterocolitis is an important problem since it is the most frequent intestinal emergency in the neonatal stage. It is an inflammatory intestinal disease that affects 5-7% of preterm neonates, with a variable intestinal lesion, from an epithelial lesion to transmural involvement and perforation, directly proportional to gestational age and associated with a birth weight <1500 grams.

**Methods:** A descriptive, retrospective, case-control study was carried out, with data from 261 newborns weighing less than 1500 grams born in 2022 and 2023, with and without a diagnosis of necrotizing enterocolitis.

**Results:** 91 patients met the diagnosis of necrotizing enterocolitis (34.8%), the mean presentation time was 19.51 days; 98.9% had an antibiotic regimen ( $p$  0.000), 84.6% prior to diagnosis, the average day of onset was 4.34 days.

**Conclusion:** It is demonstrated that there is an association between the use of antibiotics and the presentation of necrotizing enterocolitis, it influences the time of initiation of treatment and the duration of the regimen.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, prematurity, 1500 grams, antibiotic

**TÍTULO: USO DE ANTIBIÓTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN 2022 Y 2023 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**AUTORES:**

Tesista: Dra. Karla Pamela Ortega Otañez

Tutor: Dra. Leyla María Arroyo Carrales

**MARCO TEÓRICO:**

**ANTECEDENTES:**

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al 5-7% de los neonatos pretérmino. Es caracterizada por una lesión intestinal variable desde lesión epitelial hasta afectación transmural y perforación. Afecta a casi el 10% de los recién nacidos prematuros con un peso al nacer de <1500 gramos.<sup>1</sup>

La tasa de mortalidad de los recién nacidos prematuros que tienen un peso extremadamente bajo al nacer (<1000 gramos) es del 30-50% y para los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (<1500 gramos) es del 10-30%, y no ha habido un cambio significativo en los últimos 20 años.<sup>1</sup>

**EPIDEMIOLOGÍA:**

En neonatos con enterocolitis necrosante (ECN) que requieren cirugía para reseca las porciones perforadas del intestino, la tasa de mortalidad se estima entre el 20 y el 30%.<sup>2</sup>

Se estima que los recién nacidos que no requieren cirugía son hospitalizados en la unidad neonatal de cuidados intensivos (UCIN) 20 días más en comparación con los recién nacidos no afectados y los que requieren cirugía están en promedio hospitalizado otros 60 días más. Por lo tanto, la ECN representa una gran parte de la carga financiera asociada con parto prematuro; de hecho, el promedio total el costo del tratamiento por paciente se estima en \$ 500,000, con el costo total por año en los Estados Unidos estimado entre \$500 millones y \$1 mil millones.<sup>2</sup>

El inicio de ECN varía inversamente con la edad gestacional. En el neonato severamente prematuro, el inicio ocurre a menudo en la cuarta semana después del nacimiento. En los recién nacidos más cerca del término, el inicio ocurre típicamente en la primera semana después del nacimiento. Cuanto menor sea el peso al nacer de un recién nacido, mayor es el riesgo de desarrollar ECN.<sup>3</sup>

Solo aproximadamente el 10% de los casos ocurren en recién nacidos a término. Existe una relación inversa entre la edad de inicio y edad gestacional, ya que la alimentación enteral puede introducirse más tarde en los recién nacidos más prematuros.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA EN EL INPER

De acuerdo a la tesis 2021 *“Manejo antibiótico empírico en la unidad de cuidados intensivos neonatales y su asociación con la morbimortalidad en un grupo de recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos”*, se evaluaron 85 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con un peso al nacimiento menor a 1500 gramos, considerando el uso de antibióticos en sepsis neonatal temprana o tardía, dividiendo en 2 grupos 1 que no recibieron antibióticos o <3 días y grupo 2 con esquema >4 días durante su estancia (71 pacientes), mostraron como comorbilidad asociada a enterocolitis necrosante en 16 pacientes (18.8%), todos correspondientes al grupo 2, con una p estadísticamente significativa 0.049.<sup>4</sup>

### FACTORES NEONATALES:

La función de barrera, la regulación circulatoria, la motilidad, la digestión y la absorción, así como las defensas inmunitarias, están inmaduras en los recién nacidos prematuros. Además, el equilibrio entre la respuesta inmunitaria efectora y tolerante puede no estar completamente desarrollado. La ECN clásica parece estar relacionada con respuestas inflamatorias excesivas, con citoquinas y quimioquinas séricas, especialmente IL-8 significativamente elevadas. Otros factores que están elevados y que potencialmente podrían usarse como biomarcadores para ECN incluyen la claudina 3 (una proteína de unión estrecha), la proteína de unión a ácidos grasos intestinales que es producida por las células epiteliales y la calprotectina fecal que es el producto de las células inflamatorias.<sup>5</sup>

Un desequilibrio del ecosistema microbiano habitual y saludable del tracto gastrointestinal, denominado “disbiosis”, también se cree que contribuye a la patogenia de la ECN. Parece haber un aumento en el filo Proteobacteria y una disminución en el filo Firmicutes. Una hipótesis altamente especulativa sugiere que una respuesta inflamatoria exagerada del huésped causa este cambio microbiano y puede ser al menos parcialmente responsable de desencadenar ECN.<sup>5</sup>

### RELACIÓN ENTRE INFECCIÓN MATERNA Y ECN

Un metaanálisis de 2013 encontró que la corioamnionitis histológica con afectación fetal (es decir, inflamación materna y fetal concomitante) se asoció con un riesgo tres veces mayor de ECN (OR: 3,29; IC del 95 %: 1,87–5,78). Los datos de un estudio observacional prospectivo del microbioma encontraron un riesgo reducido de ECN si se administraban antibióticos a la madre (OR: 0,28; IC del 95 %: 0,14–0,56; 580 lactantes). Sin embargo, en un metaanálisis, se vio que el uso de antibióticos maternos en el contexto de la ruptura prematura de membranas no mostró ningún efecto en la ECN (RR: 1,09; IC del 95 %: 0,65–1,83; 11 estudios, 6229 lactantes), excepto con el uso de amoxicilina-clavulánico (RR: 4,72; IC del 95 %: 1,57–14,23; dos estudios, 1880 lactantes).<sup>6</sup>

## EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS:

El modo de nacimiento, ya sea vía vaginal o cesárea, influye en la adquisición de la mayoría de los microbios iniciales. Como tal, los factores prenatales que afectan el microbioma materno también influyen en el microbioma del recién nacido.<sup>7</sup>

Los bebés prematuros enfrentan un desafío más difícil para mantener la homeostasis con sus microbiomas en desarrollo. Tienen sistemas inmunológico y gastrointestinal inmaduros, comúnmente reciben múltiples ciclos de antibióticos y tienen patrones de alimentación anormales. No es sorprendente que los patrones de colonización del tracto gastrointestinal difieran en los bebés prematuros y a término. La diversidad de la microbiota del bebé prematuro es aún más limitada que en recién nacidos a término, donde muchas de las especies detectables en los microbiomas de los bebés prematuros son patógenos neonatales conocidos. Las diferencias adicionales incluyen menos anaerobios, una mayor abundancia de Firmicutes y Proteobacterias y una disminución de la abundancia de Bacteroides, así como un retraso sustancial en la colonización bifidobacteria en comparación con los recién nacidos a término.<sup>8</sup>

Esta discordancia en los efectos de la administración enteral versus parenteral de antibióticos sobre el efecto de la ECN sugiere que no es el uso de los antibióticos en sí lo que es perjudicial, sino que las alteraciones en la composición del microbioma pueden predisponer o proteger contra el desarrollo de la ECN.<sup>9</sup>

## ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS:

En una revisión Cochrane, los autores intentaron evaluar los posibles beneficios y daños de la profilaxis antibiótica enteral para la ECN en lactantes prematuros con bajo peso al nacer. Al final, sólo se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorios elegibles, con un total de 456 bebés prematuros y todos ellos realizados hace más de 20 años. Cuatro de los estudios incluyeron lactantes de muy bajo peso al nacimiento, y el quinto ensayo con bebés que pesaban menos de 2250 gramos y tenían menos de 36 semanas de edad gestacional al nacer. Los hallazgos demostraron una reducción estadísticamente significativa de la ECN (RR 0,47 [IC del 95 %: 0,28-0,78]), así como de las muertes relacionadas con la ECN (RR 0,32 [IC del 95 %: 0,10-0,96]).<sup>10</sup>

Los autores también observaron una tendencia hacia la reducción de la mortalidad por todas las causas con el uso de antibióticos profilácticos. Mientras que la evidencia sugirió que los antibióticos orales reducían la incidencia de ECN en bebés prematuros con bajo peso al nacer, los análisis resumidos arrojaron hallazgos preocupantes sobre el desarrollo de bacterias resistentes. Esta revisión concluyó que se necesitan estudios más amplios y bien potenciados para evaluar mejor los riesgos y beneficios de la práctica.<sup>10</sup>

## ANTIBIÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENTEROCOLITIS NECROSANTE

Varios estudios ahora han informado que el tratamiento empírico prolongado de sepsis neonatal temprana con antibióticos parenterales en los primeros días de vida se asocia con una mayor incidencia de ECN en recién nacidos prematuros. En una cohorte de 5.693 lactantes con peso extremadamente bajo al nacer, Cotten et al. Notó un aumento en las probabilidades de muerte y ECN con cada día adicional de terapia antibiótica empírica después del nacimiento. Al analizar los resultados clínicos en una cohorte de 365 bebés prematuros que sobrevivieron 7 días sin sepsis o ECN, Kuppala et al. Encontraron que la terapia antibiótica empírica inicial prolongada (> 5 días) se asoció de forma independiente con un resultado compuesto de sepsis neonatal tardía, ECN o muerte (OR 2,66 [IC del 95 %, 1,2-6,3]).<sup>10</sup>

En un estudio reciente, Cantey et al. También encontraron que cada día de antibióticos administrados en las primeras 2 semanas de vida a bebés prematuros con muy bajo peso al nacer resultó en un mayor riesgo de sepsis tardía, muerte y ECN. Varios estudios han demostrado una disminución de la diversidad alfa en muestras fecales infantiles, así como un retraso en la maduración del microbioma intestinal después de la exposición temprana a antibióticos.<sup>10</sup>

Cada día adicional de exposición a antibióticos durante los primeros 7-14 días de vida a pesar de hemocultivos estériles aumenta el riesgo de ECN 7-20%.<sup>11</sup>

Varias limitaciones han frenado la adopción de antibióticos profilácticos tempranos para reducir la ECN en el ámbito clínico, la resistencia a los antibióticos, demostrada en el estudio de Boyle et al, donde los bebés tratados profilácticamente con kanamicina tuvieron una mayor incidencia de bacterias entéricas gramnegativas resistentes a la kanamicina en comparación con control. Una segunda limitación es el crecimiento selectivo de otros patógenos, demostrada en el estudio de Siu et. Al, donde los lactantes tratados con profilaxis con vancomicina exhibieron un fuerte crecimiento predominante de levadura entérica y organismos 8ran – en comparación con los controles. Una tercera limitación es la generalización cuestionable a la práctica clínica actual.<sup>11</sup>

Los autores encontraron que los antibióticos tempranos prolongados durante  $\geq 5$  días se asoció con un mayor riesgo de ECN o muerte en comparación con el tratamiento con antibióticos durante <5 días (OR 1,30, IC 95% 1,10-1,54). En otro estudio, Esmailand et al. Usando datos de la Red Neonatal Canadiense (CNN) para realizar un estudio emparejado de casos y controles de bebés con y sin ECN. Entre los factores que se encontraron asociados con un aumento en el riesgo de ECN fue el uso prolongado de antibióticos tempranos (OR 2,02; IC del 95 % 1,55–3,13).<sup>11</sup>

Un estudio poblacional de la Red Neonatal Noruega también encontró resultados similares de NEC más alto (OR 2,27; IC del 95 %: 1,02 a 5,06) entre los lactantes prematuros <32 semanas de gestación que estuvieron expuestas a antibióticos durante 3 a 5 días en comparación a una exposición de 0 a 4 días.<sup>11</sup>

Los autores encontraron que la cantidad limitada de antibióticos tempranos ( $\leq 3$  días) se asoció con una reducción de la ECN en comparación con los controles no tratados (0,74; IC del 95 %: 0,55 a 0,99); pero los antibióticos tempranos prolongados ( $>3$  días) no se asociaron con un mayor o menor riesgo de ECN en comparación con 0 días o  $\leq 3$  días. <sup>11</sup>

Dos estudios que investigaron la exposición a antibióticos en el tercer trimestre informaron una tasa significativamente menor incidencia de ECN en los grupos que recibieron antibiótico durante tercer trimestre, en comparación con el grupo que no lo hizo, un estudio no mostró diferencias. <sup>12</sup>

A partir de 10 estudios de cohortes observacionales que comparan la prevalencia de ECN en lactantes que recibieron antibióticos profilácticos prolongados con no prolongados, 5 informaron una prevalencia significativamente mayor de ECN en el grupo de uso de antibiótico profiláctico prolongado. El OR combinado para ECN fue de 2,72 (IC del 95 %: 1,65–4,47,  $p < 0,0001$ ) para los lactantes que recibieron antibióticos profilácticos prolongados, en comparación con los lactantes que recibieron antibióticos profilácticos no prolongados. En los estudios individuales que corrigieron para los factores de confusión, no persistieron OR significativos. El aumento en la prevalencia de ECN después de la prolongación de los antibióticos empíricos osciló entre el 2% y el 46% en comparación con el grupo de control. <sup>12</sup>

Finalmente, encontramos OR agrupados que indican un mayor riesgo de ECN en el grupo de uso prolongado, que incluyen solo bebés muy prematuros ( $<30$  semanas de gestación o nacidos con un peso al nacer  $<1.000$  g) y los lactantes en el grupo no prolongado recibió solo  $\leq 3$  días de antibióticos. <sup>12</sup>

Según la evidencia de los estudios, es prudente no sólo restringir los antimicrobianos empíricos a 48 horas de administración si los hemocultivos son negativos y el bebé está clínicamente estable, también utilizar agentes de espectro reducido si es clínicamente posible. <sup>13</sup>

## OTROS FACTORES DE RIESGO:

### Isquemia fetal y crecimiento

El compromiso del flujo sanguíneo fetal antes o en el momento del parto puede provocar isquemia fetal que podría contribuir a NEC. Una cohorte australiana de bebés de 24 a 31 semanas de gestación tuvo un riesgo dos veces mayor de ECN en el contexto de desprendimiento de placenta (OR: 2,09; IC del 95 %: 1,30 a 3,35; 4649 bebés). <sup>14</sup>

Un metaanálisis de 2005 de estudios observacionales de bebés con ausencia de flujo diastólico final (AEDF) versus controles, mostró mayores probabilidades de NEC en el grupo AEDF (OR: 2,13; IC del 95 %: 1,49–3,03; 14 estudios, 1837 bebés). <sup>14</sup>

## FACTORES ANTENATALES Y MATERNOS

En estudios estadounidenses, la raza negra se ha asociado con ECN, así como muerte por ECN (riesgo de muerte por ECN para bebés negros en comparación con bebés blancos en los EE. UU., riesgo relativo (RR): 3,1; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 3,0–3,4).<sup>14</sup>

Hay datos contradictorios sobre el papel de los trastornos hipertensivos del embarazo y el riesgo de ECN. Un metaanálisis que incluyó estudios observacionales entre 2000 y 2016 no mostró diferencias en el riesgo de ECN entre todas las madres con trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo y las que no (OR: 1,89; IC del 95 %: 0,82–4,37; cuatro estudios, 28 724 bebés). Sin embargo, en el análisis de subgrupos del estudio de madres con preeclampsia, hubo un riesgo 2,5 veces mayor de ECN según los datos de tres estudios (878 bebés).<sup>15</sup>

Se ha demostrado que algunas terapias administradas a las madres reducen el riesgo de ECN. La progesterona administrada a mujeres con riesgo de parto prematuro redujo el riesgo relativo de ECN en un 70 % (RR: 0,30; IC del 95 %: 0,10–0,89; tres estudios, 1170 lactantes).<sup>15</sup>

Se examinó el uso de bloqueadores de los canales de calcio para la tocólisis en comparación con beta-miméticos y se demostró un riesgo reducido de ECN (RR: 0,21; IC del 95 %: 0,05–0,96; cinco estudios, 490 lactantes), que puede deberse a aumenta la edad gestacional al nacer debido a la prolongación del embarazo. Sin embargo, un metanálisis de estudios observacionales sugiere que el uso de indometacina para la tocólisis puede aumentar el riesgo de ECN (RR: 1,36; IC del 95 %: 1,08–1,71; 18 estudios, 4273 lactantes).<sup>15</sup>

Existe una incidencia entre 3-5% en recién nacidos con cardiopatía congénita. Aumenta la incidencia con edad gestacional decreciente. Aumenta en el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, con tasas entre 6,1 y 9%.<sup>15</sup>

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el desarrollo de enterocolitis necrosante en prematuros con peso menor de 1500 gramos y el uso de antibióticos en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en el periodo de 2022 a 2023?

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una alta prevalencia de 10% de enterocolitis necrosante en los neonatos prematuros menores de 1500 gramos, existen estudios a nivel internacional sobre su relación con el uso de antibióticos. En el Instituto Nacional de Perinatología se atienden recién nacidos con alto riesgo para desarrollar esta patología, ya sea por prematuridad extrema, retardo del crecimiento intrauterino, uso de antibióticos, entre otros. Sería de utilidad determinar la frecuencia con la que se presenta y poder limitar el uso y la duración del tratamiento con antibióticos en esta población.

## JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Perinatología se registraron 4,427 nacimientos durante los años 2022 y 2023, de los cuales 261 (5.89%) correspondieron a recién nacidos de peso <1500 gramos y de éstos, 91 con diagnóstico de enterocolitis necrosante. En nuestra institución, se estima una prevalencia de 15.5%<sup>16</sup> de casos de enterocolitis necrosante en menores de 1500 gramos, una prevalencia más alta que a nivel internacional. Nos interesa describir la asociación entre el uso de antibióticos y prevalencia de enterocolitis necrosante en el Instituto Nacional de Perinatología.

## OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia con que se presenta enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos y si existe asociación con el uso de antibióticos

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer si existe asociación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de enterocolitis necrosante
- Determinar si existe asociación entre el peso y desarrollo de enterocolitis necrosante

## HIPÓTESIS

El uso de esquema antibiótico está relacionado con incremento de enterocolitis necrosante en recién nacidos de peso menor de 1500 gramos en el Instituto Nacional de Perinatología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo y retrospectivo, estudio de casos y controles, Tamaño de la muestra: Se recabaron los datos de 261 pacientes menores de 1500 gramos nacidos entre el año 2022 y 2023, con diagnóstico de Enterocolitis Necrosante y sin éste, que cumplieran con los criterios de inclusión. Se utilizó información obtenida del expediente clínico electrónico, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en el año 2022 y 2023

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos del INPER
- Recién nacidos < 1500 gramos
- Recién nacidos en los años 2022 y 2023

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos con malformaciones congénitas (gastrosquisis, onfalocele, atresias intestinales)
- Recién nacido que no se encontró su expediente electrónico completo

## VARIABLES DE ESTUDIO:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
<b>Sexo</b>	Acorde a los genitales externos, masculinos o femeninos	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Edad gestacional</b>	Edad de un recién nacido desde el primer día de la fecha de última menstruación, USG en primer trimestre o CAPURRO en su defecto	Cuantitativa continua	Semanas
<b>Peso</b>	Cantidad de masa corporal del recién nacido	Cuantitativa continua	Gramos
<b>Apgar</b>	Prueba para evaluar a recién nacidos posterior a su nacimiento	Nominal	1 <7 2 7 o > 7
<b>Restricción del crecimiento intrauterino</b>	Peso < a percentil 10 para la edad gestacional	Nominal	1 Sí 2 No
<b>Uso de esteroides</b>	Uso de esquema de esteroide previo a nacimiento	Nominal	1 Sí 2 No
<b>Vía de resolución del embarazo</b>	Vía de nacimiento del recién nacido	Nominal	1 Parto 2 Parto con fórceps 3 Cesárea
<b>Enterocolitis necrosante</b>	Enfermedad inflamatoria compatible con cuadro clínico	Nominal	1 Sí 2 No
<b>Enterocolitis categorización</b>	De acuerdo con clasificación de Bell	Ordinal	1A 2 A 1 B 2 B 1 C 2 C
<b>Día en que se presentó enterocolitis</b>	Día de inicio de síntomas	Cuantitativa continua	1-100
<b>Cultivos positivos</b>	Definido como crecimiento bacteriano en hemocultivo, urocultivo	Nominal	1 Sí 2 No
<b>Uso de antibióticos</b>	Uso de algún antibiótico	Nominal	1 Sí 2 No
<b>Día de inicio de antibiótico</b>	Día 0 de esquema antibiótico	Cuantitativa continua	1-100

<b>Inicio previo a ECN</b>	Inicio de antibiótico previo a inicio de cuadro de ECN	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Estado actual</b>	Paciente que se encuentra vivo o muerto	Nominal	1. Vivo 2. Muerto
<b>Manejo médico</b>	Ayuno, reposo intestinal	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Manejo quirúrgico</b>	Intervención quirúrgica posterior a cuadro de ECN	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Ayuno</b>	La ausencia de tomas de leche	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Madre con infección de vías urinarias o infección vaginal</b>	Aislamiento de algún agente en orina o cultivo cervicovaginal	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Uso de antibióticos durante el embarazo</b>	Uso de algún tipo de antibiótico previo a parto o cesárea	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Toxicomanías</b>	Consumo de algún tipo de droga durante embarazo	Nominal	1. Sí 2. No
<b>Edad materna</b>	Número de años	Cuantitativa	1. 15-25 años 2. 26-36 años 3. 37-47 años

**Variable dependiente:**

Enterocolitis necrosante

**Variable independiente:**

Uso de antibióticos

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos se capturaron en Microsoft Excel Windows, posteriormente los datos fueron analizados en el programa estadístico IBM SPSS 2023 para Windows.

Se determinó la relación entre variables cualitativas con la prueba  $X^2$ . Las variables fueron calculadas con un intervalo de confianza del 95% y se otorgó una significancia estadística cuando  $p < 0.05$ , para las frecuencias se utilizaron medidas de tendencia central como media, desviación estándar.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Tarea	Meses												
Asignación de tema	X	X	X										
Búsqueda de información													
Marco teórico													
Antecedentes													
Planteamiento del problema				X									
Justificación				X									
Objetivo general y específicos													
Plan de análisis					X								
Recolección de información						X	X	X					
Procesamiento										X	X		
Análisis de la información													
Redacción												X	X
Presentación de la tesis													X

## RESULTADOS

La población de estudio que cumplió con los criterios de inclusión fue de 261 recién nacido < 1500 gramos, de los cuales 91 (34.8%) cumplieron con diagnóstico de enterocolitis necrosante y 170 (65.2%) no.

De la población de pacientes con ECN, se encontró una media de peso de 1,108.47 +/- 257.8 g, edad gestacional de 29.8 SDG +/- 2.1 SDG, en cuanto a la media de día de presentación de ECN fue de 19.51 +/- 14.8 días, respecto al día de inicio de antibiótico fue 4.34 +/- 5.6 días, días de antibiótico promedio 9.90 +/- 5.3, días de ayuno 3.56 +/- 6.3 (Tabla 1).

Se encontraron 32 (35.2%) recién nacidos con ECN y restricción del crecimiento intrauterino, 70 (64.6%) con restricción sin enterocolitis, sin asociación significativa (p .208), con un OR 0.77 (IC 95% 0.45-1.31).

TABLA 1. Grupos estadísticos

Parámetro	ECN		T
	Sí	No	
Peso	1108.4 +/- 257.8	1106.6 +/- 271.5	NS
Edad gestacional	29.8 +/- 2.1	30.133 +/- 2.7	.008
Día en que se presentó ECN	19.51 +/-14.8	-	.000
Día de inicio de antibiótico	4.34 +/- 5.6	0.1+- 0.077	.000
Días de antibiótico	9.90 +/- 5.3	6.46+/- 4.8	NS
Días de ayuno	3.56 +/- 6.3	-	.000

El sexo masculino representó la mayor parte de la muestra con 134 pacientes, ligeramente con mayor frecuencia de presentación de ECN respecto al sexo femenino 44 (34.6%), pero sin significancia estadística (Tabla 2).

TABLA 2. SEXO

SEXO	ENTEROCOLITIS NECROSANTE		Pearson
	SÍ	NO	
MASCULINO	47 (35.1%)	87 (64.9%)	.523
FEMENINO	44 (34.6%)	83 (65.4%)	

De igual forma se contemplaron factores maternos, donde los grupos de edad que más se encontraron fueron 26-36 años con 53 (58.2%) y 15-25 años 25 (27.5%) con diagnóstico de ECN siendo no significativo.

Se contemplaron patologías maternas que puedan asociarse a compromiso en circulación materno-fetal o desencadenen el nacimiento prematuro, sin embargo no se encontró asociación significativa en los casos de enterocolitis. De las madres con recién nacidos con ECN, se encontró que 37 (40.7%) no presentaron patología, 18 (19.8%) preeclampsia, 5 (5.5%) diabetes gestacional, colestasis intrahepática 4 (4.4%), diabetes mellitus 4 (4.4%) y otras patologías 23 (25.2%).

Se estudió la asociación entre ECN e infecciones durante el embarazo ya sea urinaria o cervicovaginal; de las pacientes que presentaron algún tipo de infección, 35 (38.5%) de sus recién nacidos presentaron ECN, 85 (50%) sin enterocolitis, sin infección, pero con hijo con diagnóstico de ECN 56 (61.5%), sin ser significativo, con un OR 0.62 (IC 95% 0.37-1.04, p 0.07).

En cuanto al uso de antibióticos durante embarazo, 35 (38.5%) embarazadas los utilizaron y sus recién nacidos fueron diagnosticados con ECN, mientras que 56 (61.5%) no utilizaron antibiótico, pero sí se diagnosticaron de ECN, esta asociación no fue significativa.

En cuanto al consumo de drogas durante el embarazo, no hubo asociación significativa, ya que se encontraron 4 pacientes con consumo e hijos con ECN, sin su uso 87 (95.6%).

El uso de sulfato de magnesio no presentó relevancia en el estudio; en cuanto al uso de esteroides y ECN, el 63.2% de los pacientes que recibieron esteroide no presentaron ECN y de los que no lo recibieron 31.1% presentaron ECN, sin embargo, no existió relevancia estadística.

En cuanto al uso de surfactante y presentación de ECN, el 26.9% de los pacientes que no lo recibieron fueron diagnosticados con ECN y de los que lo recibieron el 61.7% no tuvieron ECN (p 0.052) (Tabla 3).

TABLA 3. ENTEROCOLITIS Y SURFACTANTE

SURFACTANTE	ENTEROCOLITIS		Pearson
	Sí	No	
<b>SÍ</b>	70 (38.3%)	113 (61.7%)	.052
<b>NO</b>	21 (26.9%)	57 (73.1%)	

Los pacientes se agruparon de acuerdo a la puntuación de Apgar, al minuto y a los 5 minutos, de acuerdo a si el resultado fue menor a 7 o mayor o igual a 7, de los pacientes con ECN, al minuto 52 (57.1%) presentaron Apgar <7 y 39 (42.9%) Apgar igual o mayor a 7. A los 5 minutos 6 (6.6%) tuvo Apgar <7, y 85 (93.4%) mayor o igual a 7, no significativo.

Del total de pacientes, 91 presentaron ECN, de los cuales se categorizaron como 1A 25 (27.5%), 1 B 1 (1.1%), 2 A 36 (39.5%), 2 B 12 (27.5%), 3A 3 pacientes (3.3%) y 3 B 14 (15.4%) (Tabla 4).

TABLA 4. ECN y grados

Grado ECN	% Pacientes	No. Pacientes
<b>1A</b>	27.5%	25
<b>1B</b>	1.1%	1
<b>2 A</b>	39.6%	36
<b>2 B</b>	13.2%	12
<b>3A</b>	3.3%	3
<b>3B</b>	25.4%	14

De los 261 pacientes, 91 presentaron ECN y de éste grupo, tuvieron crecimiento en hemocultivo, urocultivo o LCR 32 pacientes (34.9%), el resto de pacientes no presentaron ECN ni crecimientos, no siendo significativo.

De los agentes aislados el más frecuente fue *S. epidermidis* con 23 pacientes, con crecimiento de *S. epidermidis* y otra bacteria 5, *K. pneumoniae* 20 pacientes, *K. pneumoniae* y otra bacteria 5, *E. faecalis* 11, *E. cloacae* 3 pacientes, entre otros agentes.

En cuanto a la presencia de COVID y ECN no existió asociación relevante, sólo se presentó en un paciente.

Del grupo de pacientes con ECN, 90 tuvo esquema antibiótico (98.9%) mientras que sólo 1 (1 %) no recibió antibiótico, con una p significativa ( $p = 0.000$ ), del grupo de pacientes sin ECN 84.1% recibió antibióticos, sin ECN y sin antibiótico 15.9% (Tabla 5).

**TABLA 5. ENTEROCOLITIS Y USO DE ANTIBIÓTICOS**

**USO DE ANTIBIÓTICO ENTEROCOLITIS**

	SÍ	NO	Pearson
SÍ	90 (98.9%)	143 (84.1%)	1352
NO	1 (1.1%)	27 (15.9%)	P 0.000

En cuanto al inicio de antibiótico, 77 (84.6%) de los pacientes con ECN recibió esquema antibiótico previo a diagnóstico de ECN, mientras que 14 (15.4%) lo recibió con el cuadro, siendo estadísticamente significativo ( $p 0.000$ ). De estos pacientes 75 (82.4%) progresaron a la mejoría, mientras que 16 (17.6%) fallecieron (Tabla 6).

**TABLA 6. INICIO DE ANTIBIÓTICO PREVIO A ECN**

INICIO PREVIO A ECN	ECN	Pearson
SÍ	77 (84.6%)	261
NO	14 (15.4%)	P 0.000

Otro factor de riesgo a considerar es la alimentación, donde se encontró que 91 (100%) de los pacientes se encontraba con vía oral al momento del diagnóstico de ECN, 152 (89.4%) con vía oral y sin enterocolitis, 18 pacientes (10.6%) en ayuno y sin enterocolitis, siendo significativo .000.

En cuanto al tipo de alimentación, 33 (36.3%) de los pacientes se encontraban con leche humana o humana pasteurizada y presentaron ECN, 30 (33%) con fórmula especial para

prematureo, 16 (17.6%) leche humana fortificada 1:25, encontrando una asociación significativa (p 0.001).

Se encontró que al llegar a un volumen de vía oral de 75 mlkgdía, incrementó la presentación de ECN, con 11 pacientes (12.1%), existiendo otro pico de presentación al incrementar el volumen de las tomas a 100 mlkgdía con 11 (12.1%) pacientes y la mayor incidencia fue con más de 150 mlkgdía, con 36 recién nacidos (39.6%), con una p .000.

## DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos, existió asociación entre el uso de antibióticos en pacientes menores de 1500 gramos y la presentación de enterocolitis necrosante, siendo estadísticamente significativo, sin embargo cabe mencionar que el rango es muy amplio, debido al tamaño de muestra que tenemos en este trabajo.

Entre los primeros reportes en informar sobre la asociación entre el uso de antibióticos y ECN, fue Cotten, et al<sup>17</sup> en 2009, en un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, se evaluaron a 4039 recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer que recibieron antibióticos dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento, con hemocultivos estériles. Los autores encontraron que el uso prolongado de antibióticos tempranos durante > 5 días se asoció con un mayor riesgo de ECN o muerte en comparación con el tratamiento durante < 5 días (OR 1,30, IC 95% 1,10–1,54).

En 2022 Vatne realizó un estudio en 4,932 recién nacidos vivos muy prematuros fueron estudiados, encontrando asociación entre el uso empírico de antibióticos y enterocolitis necrosante, mediante modelos de regresión logística multivariable, ajustando los factores de confusión conocidos; los antibióticos mayores a 5 días se asociaron con mayores probabilidades de ECN (OR 2.27; IC del 95%: 1.02-5.06).<sup>18</sup> Coincidiendo con datos obtenidos en el estudio ya que la media de días de uso de antibiótico fue de 9.9 días en pacientes con ECN.

En 2022 Chen, realiza un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro, en 132 recién nacidos con muy prematuros, mediante regresión logística multivariable para determinar la asociación del tratamiento con antibióticos y ECN, encontrando que cada día de tratamiento temprano con antibióticos en los primeros 14 días de vida se asoció con mayores probabilidades de ECN (OR 1.28; IC 95, 1.03-1.59).<sup>19</sup> Siendo estos resultados similares a los encontrados en nuestro estudio, donde los pacientes con inicio de antibiótico de forma temprana, fueron diagnosticados con mayor frecuencia con enterocolitis necrosante.

Existen estudios que comparten estos resultados, existe asociación entre el uso de antibióticos y ECN, además el tiempo de uso de éste, se incluyó en el presente estudio además el día de inicio del esquema antibiótico. Se requieren más estudios para determinar los antibióticos con mayor asociación a ECN.

## **CONCLUSIÓN**

El Instituto Nacional de Perinatología es un hospital de referencia, se reciben con frecuencia recién nacidos menores de 1500 gramos, con alto riesgo de sepsis neonatal temprana, por lo que los pacientes reciben esquemas de antibiótico, el presente estudio demuestra que existe una asociación importante con el uso de antibiótico y presentación de enterocolitis necrosante, además de influir el momento de inicio de éste tratamiento, ya que se asocia a su inicio previo a la presentación del cuadro clínico de ECN, se puede recomendar el inicio y continuación de antibióticos con cautela, ya que no son inocuos.

En cuanto a la restricción del crecimiento intrauterino no existió asociación estadísticamente significativa.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Alganabi, M., Lee, C., Bindi, E., Li, B., & Pierro, A. (2019). Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research*, 8, 107. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17228.1>
2. Meister, A. L., Doheny, K. K., & Travagli, R. A. (2019). Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental Biology And Medicine*, 245(2), 85-95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
3. Rich, B. S., & Dolgin, S. E. (2017). Necrotizing enterocolitis. *Pediatrics In Review*, 38(12), 552-559. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0002>
4. Letechipía, A. (2020). *Manejo antibiótico empírico en la unidad de cuidados intensivos neonatales y su asociación con la morbi-mortalidad en un grupo de recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos*. [Tesis de especialidad, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio de la UNAM <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000802303>
5. Monzon, N., Kasahara, E. M., Gunasekaran, A., Burge, K. Y., & Chaaban, H. (2023). Impact of neonatal nutrition on necrotizing enterocolitis. *Seminars In Pediatric Surgery*, 32(3), 151305. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151305>
6. Hall, N., & Pierro, A. (2004). Necrotizing enterocolitis. *Hospital Medicine*, 65(4), 220-225. <https://doi.org/10.12968/hosp.2004.65.4.12735>
7. Salas, A. A., & Travers, C. P. (2023). The Practice of Enteral Nutrition. *Clinics In Perinatology*, 50(3), 607-623. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.005>
8. Silverman, M. A., Konnikova, L., & Gerber, J. S. (2017). Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterology Clinics Of North America*, 46(1), 61-76. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.010>
9. Pace, E., Yanowitz, T. D., Waltz, P., & Morowitz, M. J. (2023). Antibiotic therapy and necrotizing enterocolitis. *Seminars In Pediatric Surgery*, 32(3), 151308. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151308>
10. Cuna, A., Morowitz, M. J., & Sampath, V. (2023). Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. *Frontiers In Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1112812>
11. Klerk, D. H., Van Avezaath, L. K., Loeffen, E. A. H., Hulscher, J. B. F., & Kooi, E. M. W. (2023). Fetal–neonatal exposure to antibiotics and NEC development: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers In Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1102884>
12. Duchon, J., Barbian, M. E., & Denning, P. W. (2021). Necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 48(2), 229-250. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.002>
13. Kelleher, S. T., McMahon, C. J., & James, A. (2021). Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatric Cardiology*, 42(8), 1688-1699. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02691-1>
14. Rose, A. T., & Patel, R. M. (2018). A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine*, 23(6), 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.005>
15. Neu, J. (2020). *Necrotizing Enterocolitis: The Future*. *Neonatology*, 1-5. doi:10.1159/0005068665-13
16. Vermont Oxford Network Database Summary for Infants 501 to 1500 Grams Born in year. Burlington, VT: Vermont Oxford Network; 2022 y 2023.
17. Cotten, C. M., Taylor, S., Stoll, B., Goldberg, R. N., Hansen, N. I., SáNchez, P. J., Ambalavanan, N., & Benjamin, D. K. (2009). Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 123(1), 58-66. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423>
18. Vatne, A., Hapnes, N., *et al* (2023). Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a Population-Based cohort. *The Journal of Pediatrics*, 253, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.09.029>

19. Chen, W., Lo, Y., Huang, P., Chen, Y., Tsao, P., Lee, Y., Jeng, M., & Hung, M. (2022). Increased antibiotic exposure in early life is associated with adverse outcomes in very low birth weight infants. *Journal Of The Chinese Medical Association*, 85(9), 939-943. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000749>