



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO PERINATALES
ASOCIADOS A MORTALIDAD POR ENTEROCOLITIS
NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2014-2019**

PRESENTADO POR
JOAN LUCIA SEGURA VENTURA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA

ASESOR
PERCY ROSSELL PERRY

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO PERINATALES
ASOCIADOS A MORTALIDAD POR ENTEROCOLITIS
NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2014-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTADO POR
JOAN LUCIA SEGURA VENTURA**

**ASESOR
DR. PERCY ROSSELL PERRY**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	7
1.4.1 Importancia	7
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	7
1.5 Limitaciones	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definiciones de términos básicos	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su operacionalización	26
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	27
4.2 Diseño muestral	27
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	29
4.4 Procesamiento y análisis de datos	30
4.5 Aspectos éticos	30
CRONOGRAMA	31
PRESUPUESTO	32
FUENTES DE INFORMACIÓN	52
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad gastrointestinal adquirida que se encuentra asociada a una importante morbilidad y mortalidad en los neonatos pre términos. Con el aumento en la sobrevivencia de los neonatos de muy bajo peso, la ECN surge como factor importante en la mortalidad neonatal durante el último cuarto de siglo, siendo la causa más frecuente de alteración gastrointestinal severa en las unidades de cuidados intensivos neonatales y constituyéndose, así como emergencia médico-quirúrgica en la que realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno pueden disminuir la necesidad de cirugía y la mortalidad (1,3).

Alrededor de 1960, se reconoce a la ECN como una entidad neonatal grave, y aunque desde entonces la Neonatología ha mostrado avances sorprendentes, las causas y mecanismo de producción de la enfermedad continuaban sin comprenderse, lo cual dificultaba la implementación de estrategias eficaces para su prevención (2).

En Estados Unidos de Norteamérica, se encontró una tasa anual de 0,3-2,4 por 1000 nacidos vivos, y en Cuba como en los demás países del mundo se observa con mayor frecuencia en los pacientes pretérminos. Su origen y patogenia están relacionados con múltiples factores entre los que se encuentran la prematuridad y/o bajo peso al nacer, los fenómenos hipóxicos isquémicos relacionados o no con el embarazo y el parto, las malformaciones cardiovasculares, el *shock* hipovolémico y la enfermedad diarreica aguda. La ausencia de lactancia materna exclusiva y la introducción de fórmulas enterales hiperosmolares condicionan el desarrollo de la entidad en pacientes con riesgo (3).

Posteriormente, se evidenció que en los Estados Unidos afectaba de 0.72% a 2,4 casos por 1000 nacidos vivos. Siendo los casos intrahospitalarios con desenlace fatal aproximadamente entre 16 al 20% de todos los recién nacidos con diagnóstico de ECN que ingresan a la UCI neonatal. Los casos con mayor tasa de fatalidad se dan en pacientes de muy bajo peso al nacer, enfermedad de fondo más severa y en infantes que requieran cirugía (4).

Genera dificultad el poder establecer una cifra real sobre la incidencia de ECN en América Latina, esto se debe a los problemas que se presentan al establecer el diagnóstico de la enfermedad y a la falta de registros de información claros en la mayoría de los hospitales. Muchos de los neonatos que presentan esta patología no son diagnosticados a tiempo y se registran como recién nacidos que han sufrido sepsis. De acuerdo a información obtenida a nivel mundial se estima que es una enfermedad que afecta entre 1% y 8% de todos los recién nacidos admitidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La mortalidad en pretérminos con extremo bajo peso al nacimiento (<1000 g) que son diagnosticados con ECN es de 35% a 50%. Mientras que, los recién nacidos con bajo peso al nacer (<1500 gr) y ECN tienen una mortalidad entre 10% y 30%, porcentaje que no ha variado sustancialmente en los últimos 30 años (1).

La mortalidad es inversamente proporcional al peso y a la edad de gestación. Oscilando entre el 15 y el 30%. Los que presentan mayor mortalidad son los que requieren tratamiento quirúrgico y tiene un peso inferior a 1000 g. con tasas superiores al 50%.¹ La incidencia general es 0.4/1000 nacidos vivos y 1 a 3% de los recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Cuando hay compromiso de todo el intestino la mortalidad alcanza hasta el 100% (5).

La ECN tiene una sobrevida general del 76% y una sobrevida quirúrgica del 65% (5). Encontrándose en otros estudios, que los recién nacidos con ECN que se someten a tratamiento quirúrgico tienen índices de supervivencia de 44 a 87%. Siendo el índice de mortalidad más alto en lactantes con peso muy bajo al nacer (6).

En el Perú, no hay cifras exactas de la tasa de prevalencia de esta patología, por falta de estudios descriptivos con alta significancia estadística. Entre los factores propuestos implicados en la patogénesis de la ECN se han descrito la prematuridad, la alimentación láctea, la inestabilidad hemodinámica, infección y alteración de la mucosa intestinal; de los cuales solo la prematuridad y la alimentación láctea tiene una base epidemiológica consistente (4).

Convirtiéndose en una de las causas más frecuentes de abdomen agudo en el recién nacido prematuro, y ocasionando una elevada mortalidad y morbilidad en esta población, afecta especialmente al prematuro en crecimiento cuando ha superado la

etapa crítica perinatal, provocando un conflicto en la familia del niño y en el equipo de salud que brinda la atención, quienes ya habían confiado en la evolución favorable del mismo (2).

Por lo tanto, la enterocolitis necrotizante tiene un alto impacto en la mortalidad en el recién nacido, y es de gran relevancia que el profesional médico tenga conocimiento sobre los factores de riesgo y los pueda considerar como diagnóstico diferencial de ser necesario durante su práctica clínica, recordando que esta se presenta de forma insidiosa o repentina.

El diagnóstico o la sospecha temprana son indispensables para brindar el tratamiento adecuado y así minimizar las complicaciones a corto- mediano y largo plazo, poder analizar los factores predisponentes que aparecen en los fallecidos por NEC para poder así realizar un diagnóstico precoz y prevenir la enfermedad en los grupos de riesgo.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo perinatales asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo perinatales asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.

1.3.2 Objetivos específicos

- Establecer la incidencia de mortalidad en recién nacidos con enterocolitis necrotizante.
- Identificar los factores de riesgo perinatales Edad Gestacional (EG), Sexo, Peso, Apgar al nacimiento, Alimentación, Factores de Riesgo Maternos y Comorbilidades

asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019

- Establecer el factor de riesgo perinatal más frecuente asociado a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La presente investigación es un estudio relevante, pues la enterocolitis necrotizante y los factores de riesgo perinatales se han asociado a incremento de la morbilidad y mortalidad en los recién nacidos.

Afecta especialmente al prematuro en crecimiento cuando ha superado la etapa crítica perinatal, provocando un fuerte disturbio emocional en la familia del recién nacido y en el equipo de salud involucrado en su atención, quienes ya habían confiado en la evolución favorable del mismo. ²

Asimismo, el hospital Sergio E. Bernales no ha presentado ningún estudio sobre enterocolitis necrotizante en los últimos años. Su población amplia de nacimientos de recién nacidos tanto a término como prematuros es mayor, comparado con otros hospitales del mismo nivel de atención; es por ello, que se podría desarrollar el objetivo del estudio.

Por lo tanto, la relación de ambas variables permitiría recomendar medidas de control e intervención con el objetivo de prevenir y realizar un diagnóstico precoz de la patología y así poder disminuir la morbimortalidad en los grupos de riesgo.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, debido a que se cuenta con la autorización de la institución donde se ejecutara el presente proyecto, para ingresar a las instalaciones del hospital y obtener los datos necesarios para la realización del mismo. Se podrá revisar las historias clínicas que se requieran, debido a que se cuenta con el permiso

de autoridades como el Director del Hospital Sergio E. Bernales, del jefe de archivo de historias clínicas y jefe de la oficina de capacitación y docencia.

De la misma manera, este proyecto es factible debido a que se dispone con los recursos económicos y humanos que aseguren el desarrollo de la presente investigación sin inconvenientes.

1.5 Limitaciones

En el proceso de elaboración y ejecución del presente proyecto se presentaran ciertas limitaciones, una de las más importantes es en la recolección de datos, debido al contexto actual de la pandemia por la COVID-19, que ha permitido que las políticas públicas de salud emitidas e implementadas respecto a las nuevas normas de convivencia y pautas para poder acceder a las áreas de servicios críticos de prestaciones de servicios de salud limitan el acceso a la información y a la vez se presentan inconsistencias y falta de datos en las historias clínicas, siendo algunas de las limitantes para nuestro estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Shulhan J et al., en 2017 realizaron una revisión de varios ensayos controlados aleatorios y una revisión sistemática cochrane que comparo el efecto de diferentes tipos de productos nutricionales sobre la incidencia de la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros. Encontrándose que la leche materna ha sido reconocida como la mejor fuente de nutrición en los recién nacidos prematuros y aquellos con riesgo de ECN, como fue el caso de dos ensayos controlados aleatorios en recién nacidos prematuros que pesaron entre 500 y 1250 gr al nacer. Y también determino que la fórmula para prematuros a base de leche bovina aumenta significativamente el riesgo de ECN. Sin embargo, también se encontró que entre el 1 y el 3% de lactantes alimentados con una dieta exclusivamente a base de leche humana desarrollan ECN, aún se desconoce la causa. Mientras, que las formulas semielementales o elementales pueden ser una intervención nutricional efectiva para reducir el riesgo de ECN en bebés prematuros. Los nutrientes en estas son fáciles de absorber, lo que se espera que reduzca el estrés en el intestino y evite potencialmente los procesos proinflamatorios que conducen a la ECN. Pero se encontró una investigación limitada sobre este tema para esta revisión (8).

Hackam D y Caplan M., en 2018 desarrollaron una revisión con el objetivo de describir la enterocolitis necrotizante a partir de un contexto histórico para resumir los hallazgos que subrayan la importancia de la alimentación enteral, la microbiota intestinal y la inflamación intestinal en esta compleja fisiopatología. Debido a que la ECN ha causado una significativa morbilidad y mortalidad en las unidades neonatales durante muchos años. Específicamente, parece que el epitelio intestinal prematuro tiene un riesgo particular para el desarrollo de NEC en parte, debido a la elevada expresión de TLR4 en el prematuro en comparación con él a término de intestino completo, y su expresión en las células madre intestinales dentro del intestino prematuro.

Cuando el intestino prematuro es colonizado por bacterias en el período postnatal (Proteobacterias Gram negativas), la activación de TLR4 conduce a lesión de la

mucosa, reduce la reparación de la mucosa y translocación bacteriana que luego causa vasoconstricción, lo que lleva a la muerte de partes del intestino. Mientras, que la leche materna, un poderoso agente protector para NEC, está dotada de moléculas que inhiben la señalización de TLR4, incluidos factores de crecimiento como EGF, pero también nuevos oligosacáridos como C34.

Estos factores nos llevan a especular que las diferencias en la susceptibilidad al desarrollo de ECN entre pacientes individuales pueden radicar en parte en alteraciones genéticas en las vías de señalización de TLR4. Es probable que el énfasis adicional en la prevención de ECN, tal vez a través de una mayor comprensión de cómo y cuándo alimentar a los bebés prematuros, en combinación con la manipulación del ambiente microbiano mediada por probióticos, pueda ofrecer avances adicionales en el cuidado de estos pacientes (9).

Alganabi M, et al., en 2019 elaboraron una revisión en la que se examinó la comprensión actual de la enfermedad su epidemiología, factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad y su fisiopatología. Debido a que la enterocolitis necrotizante es una enfermedad intestinal devastadora y a pesar de la investigación en curso y el avance en la atención neonatal, la mortalidad sigue siendo alta, especialmente en los bebés con enfermedad avanzada. Se encontró que la ECN afecta al 5–7% de los recién nacidos prematuros. Se caracteriza por una lesión intestinal variable de lesión epitelial a afectación transmural y perforación. También está marcado por la inflamación y la invasión bacteriana. Afecta a casi el 10% de los bebés prematuros con un peso al nacer de <1500 gramos. La tasa de mortalidad para los prematuros que tienen un peso al nacer extremadamente bajo (<1000 gramos) es del 30–50% y con un peso muy bajo al nacer (<1500 gramos) es del 10–30%. Para evaluar la gravedad de la ECN, la clasificación de Bell se propuso en 1978 y sigue siendo la herramienta más utilizada en la evaluación temprana. Sin embargo, en los últimos años, este criterio se ha modificado a medida que ha mejorado nuestra comprensión de la enfermedad, pero sigue existiendo controversia sobre la validez de este sistema de estadificación en edades gestacionales más bajas. Los recién nacidos con ECN categorizados como los estadios II y III de Bell, corren el riesgo de desarrollar

peritonitis, sepsis, perforación intestinal y otras complicaciones sistemáticas graves, como el síndrome de fuga capilar y la insuficiencia orgánica multisistémica (7).

Sjoberg T, et al., 2018 realizaron un estudio con el objetivo de investigar la incidencia y el riesgo de la insuficiencia intestinal pediátrica (FI) en los recién nacidos prematuros con o sin la enterocolitis necrotizante. Para lo cual emplearon de metodología, realizar un estudio de cohorte emparejado para la incidencia y los factores de riesgo para la IF en un entorno poblacional en Suecia desde 1987 hasta 2009. Se investigaron neonatos prematuros con ECN y neonatos prematuros de referencia (controles) como población de estudio. La población de estudio se siguió hasta la aparición de la IF, la muerte o el final del período de estudio (2 años de edad alcanzada). Los individuos con ECN y los individuos de referencia sin ECN se compararon para la edad gestacional en días (categorizados como grado de prematuridad) y año de nacimiento. Entre sus hallazgos encontraron la IF fue 15 veces más frecuente en los neonatos con ECN en comparación con los neonatos de referencia. La mortalidad neonatal en lactantes con ECN disminuyó del 20,6% en 1987-1993 al 10,4% en 2007-2009. Se llegó a la conclusión que la IF fue más común en recién nacidos con ECN, pero también se relacionó con el parto prematuro extremo, un historial de cirugía abdominal y edad pequeña para la edad gestacional. La IF fue más común al final del período de estudio, que indica que aumenta cuando más bebés prematuros con ECN sobreviven al período neonatal (10).

Chi C, et al. (2018) realizaron una investigación cuyo objetivo fue revisar sistemáticamente los ensayos controlados aleatorios respecto a los prebióticos como medida eficaz para promover la salud y prevenir resultados adversos en esta en los bebés prematuros, como es la enterocolitis necrotizante. Para lo cual emplearon la metodología y realizaron búsquedas en estudios relevantes de enero de 2000 a junio 2018, en los que se incluían neonatos prematuros, un grupo de intervención prebiótica y se midió la incidencia de ECN y otros factores. Encontrándose entre que los neonatos que tomaron prebióticos mostraron una disminución significativa en la incidencia de sepsis, mortalidad, duración de estancia hospitalaria y tiempo hasta la alimentación enteral completa. Mientras que los efectos combinados no mostraron diferencias significativas entre los grupos de intervención y control en relación con la tasa de

morbilidad de ECN. Concluyéndose que es seguro, pero no disminuye la incidencia de ECN (11).

Bode L., en 2018 realizó un estudio con el objetivo de investigar los oligosacáridos de la leche humana y su papel en la prevención de la enterocolitis necrotizante. Encontrándose que los lactantes prematuros que reciben leche materna en lugar de fórmula tienen de 6 - 10 veces menos probabilidades de desarrollar ECN. Los datos combinados de modelos de cultivo tisular *in vitro*, estudios preclínicos *in vivo* en modelos animales y estudios de cohorte de madres e hijos humanos, respaldan la hipótesis de que los oligosacáridos de la leche humana, que son muy abundantes en la leche humana pero no en la fórmula, contribuyen en la reducción de ECN. Los resultados de los estudios de cohorte de América del Norte y Sudáfrica coinciden con los resultados de las pruebas de eficacia *in vivo* y estudios de relación estructura-actividad en el modelo ECN de ratas neonatales, lo que proporciona una base sólida para explorar aún más el DSLNT (Disialyl-lacto-N-tetraose) como agente terapéutico para ECN. Por lo tanto, además de explorar DSLNT como una nueva terapéutica, la medición del contenido de DSLNT en la leche materna tiene el potencial de servir como un marcador no invasivo para identificar a los bebés en riesgo. Además, el DSLNT podría convertirse en un parámetro de control de calidad para la leche de donantes y productos como los fortificantes de leche humana (12).

Bubberman JM, et al., 2018 desarrollaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar las diferencias y similitudes en las características de la enfermedad de enterocolitis necrotizante en lactantes prematuros y esta misma en recién nacidos a término con cardiopatía congénita; siendo el tipo de estudio retrospectivo de casos y controles. Que incluyo como población de estudio a todos los bebés con cardiopatía congénita que desarrollaron una etapa ≥ 2 de la Clasificación de Bell desde 2004 a 2014 y se seleccionó al azar lactantes pre término con ECN del mismo periodo. La investigación determinó que la edad postnatal al inicio fue menor en los pacientes con ECN y cardiopatía congénita; la localización anatómica de la enfermedad difirió, siendo el colon más frecuentemente involucrado en los pacientes con ECN y cardiopatía congénita frente a los de ECN prematuros. Concluyendo en que si bien los resultados de ECN en ambos grupos era similar, la localización difirió en ambos grupos; lo que

sugiere que ambas variantes tienen un mecanismo fisiopatológico subyacente diferente (13).

Wang Y, et al., 2018 realizaron una revisión retrospectiva con el objetivo de evaluar la relación entre NPO y resultados clínicos en lactantes con enterocolitis necrotizante. Encontrándose como resultado que los pacientes que experimentaron más de 5.6 días de NPO fueron más probablemente asociados con ECN perforada, ECN en estadio III y mayor duración de ventilación mecánica; con respecto al grupo de menor duración. La incidencia de sepsis bacteriana y síndrome de intestino cortó también aumento a medida que aumentaba la longitud del NPO. Llegaron a la conclusión que el suministro tardío o interrumpido de la ingesta enteral a los recién nacidos pretérmino afecta a la maduración intestinal y las defensas y predispone al desarrollo de ECN en la población en riesgo (14).

Zamrik S, et al., 2018 desarrollaron una investigación retrospectiva, proporcionando datos sobre el efecto de un departamento de cirugía pediátrica en el lugar donde se encontraron recién nacidos prematuros con enterocolitis necrotizante. Se comparó datos clínicos de recién nacidos prematuros con un peso al nacer <1250 g admitidos entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 en dos centros de atención terciaria neonatal alemanes casi idénticos. Siendo la principal diferencia fue que el centro 2 incluyó un departamento de cirugía pediátrica en el lugar, mientras que el centro 1 cooperó con un servicio de cirugía pediátrica ubicado en otro hospital dentro de una distancia de 40 kilómetros. Hallándose que la incidencia de NEC estadio II + fue significativamente mayor en el centro 1, esto se correlacionó con una tasa significativamente más baja de alimentación con leche materna exclusiva en comparación con el centro 2. La mortalidad fue similar en ambos centros. Con lo que se concluyó que la morbilidad a corto plazo y posiblemente también a largo plazo de la ECN está claramente asociada con la presencia de una unidad de cirugía pediátrica en el lugar y la nutrición enteral con leche humana parece ser un fuerte factor protector (15).

Irles C, et al., 2018 realizaron un estudio con el objetivo de desarrollar modelos para estimar la perforación intestinal en recién nacidos prematuros con Enterocolitis necrotizante, basados en redes neuronales artificiales (ANN), que evalúan las

variables multifacéticas de la madre y el paciente, durante el parto y durante la hospitalización; e identificar los factores maternos y neonatales clave. Para lo que se realizó un análisis de sensibilidad que determina el impacto de las variables para predecir el diagnóstico. Debido a que la perforación intestinal (PI) asociada con la ECN es una de las principales causas de mortalidad en neonatos prematuros, con importantes secuelas nutricionales y del neurodesarrollo. Se halló que ambos modelos de algoritmos de propagación hacia atrás (BPNN) pudieron estimar con precisión la perforación intestinal asociada con la ECN. Se encontró que resaltan el valor de integrar las variables maternas y neonatales al nacer y durante las variables de hospitalización en los modelos de BPNN para estimar mejor la NEC quirúrgica (16).

Barr PA, et al., 2018 desarrollaron una investigación cuyo objetivo es el evaluar el impacto de una nutrición estandarizada para lactantes de muy bajo peso al nacer y su clínica. Para la cual se empleó como metodología, un análisis prospectivo de los lactantes con muy bajo peso al nacer antes y después del inicio de un protocolo de nutrición. Las medidas de resultado primarias fueron los días que recibieron nutrición parenteral, los días que hicieron NPO después del inicio de la alimentación, la enterocolitis necrotizante y los parámetros de crecimiento. Entre sus hallazgos encontraron que los bebés después del protocolo tenían días nutrición parenteral reducidos y menos días después de la iniciación de la alimentación. Y llegaron a la conclusión que la iniciativa de nutrición estandarizada para bebés con muy bajo peso al nacer mejoró significativamente el crecimiento, redujo el uso de nutrición parenteral y mejoró los resultados de los pacientes (17).

Nair J, et al., en 2018 realizaron un estudio con el objetivo de describir la enterocolitis necrotizante en lactantes moderadamente prematuros (MPT), de 28 – 34 semanas de embarazo al nacer; planteándose de que en comparación con el grupo de neonatos extremadamente prematuros (EPT), los lactantes con moderadamente prematuros y prematuros tardíos o a término que desarrollan ECN tendrían una mayor incidencia de lesiones hemodinámicas como cardiopatías congénitas, pequeñas para la edad gestacional, hipertensión inducida por el embarazo/ preeclampsia y asfixia perinatal evidenciada por la necesidad de reanimación avanzada al nacer. La investigación determino que ECN en el 10% de EPT y el 7% de MPT, pero solo el 0.7% de los

prematuras tardías o a término. Entre los lactantes MPT con NEC, los trastornos hipertensivos maternos y pequeños para la edad gestacional fueron más comunes que en los lactantes EPT. Las anomalías gastrointestinales congénitas fueron comunes entre los recién nacidos prematuros/ recién nacidos prematuros con ECN. El reconocimiento de estos factores de riesgo propuestos en este estudio puede ayudar en la detección de ECN y así poder desarrollar prácticas de atención en pacientes en riesgo (18).

2.2 Bases teóricas

Enterocolitis necrotizante y factores de riesgo perinatales

Para poder profundizar más en el tema se debe conocer la definición de enterocolitis necrotizante, los factores asociados a su etiología y mecanismo patológico; así como también la forma diagnóstica, para su prevención.

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un síndrome clínico quirúrgico multifactorial, se define como un proceso inflamatorio intestinal agudo, caracterizado por la necrosis isquémica de la pared gastrointestinal, siendo su signo patognomónico de la enfermedad la presencia de aire dentro de la pared del intestino o también llamado “neumatosis intestinal” que puede conducir a perforación y peritonitis. Es la causa más frecuente de abdomen agudo en el recién nacido prematuro, y afecta especialmente al prematuro en crecimiento cuando ha superado la etapa crítica perinatal.

El 90% de los enfermos son menores de 34 semanas de gestación. La sobrevida creciente de neonatos más inmaduros y pequeños se han relacionado con un aumento en la frecuencia de la enfermedad. A partir de la introducción del surfactante artificial para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, la contribución de la ECN a la mortalidad neonatal en países desarrollados ha sufrido un incremento significativo (2,4).

Se considera la urgencia gastrointestinal más frecuente en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Encontrándose mayor incidencia en los neonatos de bajo peso al nacer; aquellos con peso inferior a 2000 gr representan el 80% de casos con ECN (6).

Etiopatogenia

Actualmente, la causa de la ECN es desconocida. La teoría atribuye a que existen uno o múltiples factores predisponentes que puedan iniciar una serie de eventos que finalicen con la necrosis intestinal, por medio de una vía final común o cascada inflamatoria.

Entre los factores propuestos implicados se han descrito factores de riesgo como: la prematuridad, la alimentación, colonización bacteriana o infección, la inestabilidad hemodinámica y la alteración de la mucosa e isquemia intestinal; de los cuales únicamente la alimentación y la prematuridad poseen un fundamento epidemiológico consistente (2,4).

1. Prematuridad

La prematurez es el factor de riesgo aislado más importante, debemos recordar que alrededor del 10% de las ECN ocurren en RN de término.

- a. El prematuro se caracteriza por presentar una secreción gástrica de ácidos menor; así la hipoclorhidria fisiológica facilita una colonización intestinal anormal, esto se debe a que la acidez actúa normalmente como primera defensa a nivel intestinal.
- b. La deficiente actividad enzimática del tubo digestivo del prematuro (gastrina, enteropeptidasas, enzimas pancreáticas, etc.) producen que el intestino se encuentre más expuesto a toxinas bacterianas u otras moléculas no digeridas.
- c. La motilidad intestinal del pre término es considerablemente menor y menos organizada que en el recién nacido a término; igualmente el vaciamiento gástrico está enlentecido. Lo que facilita el estasis, la intolerancia alimentaria y el sobre desarrollo bacteriano.
- d. Los mecanismos inmunológicos son deficientes por diferentes motivos en los pre términos de 34 semanas, manifiestan: una cuantía de linfocitos B y T menor, una disminución de la función de los neutrófilos, una deficiente activación de los macrófagos, una menor respuesta de la Ig A secretora, y disminución en la producción y función de citoquinas.

- e. La mucina intestinal posee un manto insuficiente y una diferente composición a la del adulto. La menor matriz intercelular permite uniones menos estrechas, que dirigen una mucosa intestinal con mayor permeabilidad a carbohidratos, proteínas y en especialmente a bacterias.
- f. La malabsorción es frecuente. Fermentos no digeribles de lactosa y ácidos grasos de cadena corta generan la elaboración de dióxido de carbono y gas hidrógeno.

2. Alimentación

La leche humana tiene un efecto protector en relación con la ECN que debe inducir a los neonatólogos a realizar todos los esfuerzos necesarios para conservar la lactancia en las madres de RN enfermos o prematuros, también llamada alimentación de “acondicionamiento” en dosis bajas (6).

La leche humana presenta múltiples factores biológicamente activos que tienen un rol preponderante en prevenir la enterocolitis necrotizante, por medio de específicas acciones inmunológicas y la modulación de la cascada de mediadores inflamatorios. Entre los cuales resaltan: hormonas (tiroideas, prolactina, esteroides), enzimas (lipasa, amilasa), lactoferrina, factor de crecimiento, vitamina E, betacaroteno, eritropoyetina, factor de crecimiento epidérmico, células fagocíticas (macrófagos, PMN), inmunoglobulinas (A, G, M), células T y B inmunocompetentes, mucinas con actividad antiviral entre otros.

Así mismo, recién nacidos que han recibido leche humana poseen una colonización a predominio de *Lactobacillus bifidus*. Hace pocos años se demostró que la leche humana tiene una enzima: la acetilhidrolasa que tiene como acción la desintegración e inactivación biológica del Factor Activador de Plaquetas (PAF), que en la actualidad se considera como principal mediador inflamatorio en la patogénesis de enterocolitis necrotizante. Cabe mencionar, que la actividad de esta enzima en el plasma es significativamente más baja en prematuros.

La atrofia intestinal, disminuye la producción de mucinas e Ig A secretora e incrementa la penetración transmural de bacterias (translocación). A su vez, el único mecanismo que previene la atrofia intestinal es la presencia de sustrato alimentario en la luz intestinal. Los niños con alimentación enteral mínima muestran: mayor madurez de la

mucosa, mejor patrón de motilidad gastroduodenal, mayor liberación de hormonas gastrointestinales, y colonización bacteriana más favorable; todo esto ayuda a mejorar la tolerancia oral.

Es una práctica habitual ser cautos en el aumento del alimento al inicio de la alimentación en prematuros. Sin embargo, pocos trabajos confirman el beneficio de esta técnica. Un estudio prospectivo y randomizado en prematuros menores de 1500 gramos, demostró recientemente que la alimentación con “progresión lenta” (incrementos de 15 ml/kg/día) vs con “progresión rápida” (35 ml/kg/ día) no cambió significativamente la incidencia de ECN (13 % para el grupo lento y 9 % para el rápido) y que este último grupo tuvo una mayor ganancia de peso. En un reciente trabajo, randomizado y controlado, se compararon cuatro estrategias de alimentación: leche humana, fórmula para prematuros, alimentación continua y alimentación por gavage o intermitente.

Se demostró menor morbilidad en los alimentados con leche humana y mejor tolerancia en el grupo con alimentación intermitente. Finalmente, la alimentación en RN con catéter en la arterial umbilical, continúa motivando controversias; la presencia de un catéter puede reducir la circulación intestinal o favorecer la aparición de émbolos en la arteria mesentérica superior, como ha sido demostrado por ecografía doppler. Sin embargo, recientes trabajos muestran una falta de asociación entre catéteres y ECN (2).

3. Colonización bacteriana

La colonización intestinal es un prerrequisito para el desarrollo de ECN. No hay ECN en el intestino estéril. Luego del nacimiento el intestino se coloniza en los neonatos alimentados a pecho con bacterias anaerobias y lactobacillus.

Los gérmenes más frecuentemente involucrados son bacterias como la Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, Enterococo, Clostridium, Enterobacter y Staphylococcus aureus y epid.; y Virus como Coxsackie B2, Coronavirus y Rotavirus (2,4,6).

En los últimos años, el Staphylococcus coagulasa negativo surge como un patógeno de creciente importancia en el desarrollo de la ECN; coloniza el intestino del prematuro al inicio de la alimentación y posee una toxina delta que es citolítica. Esta misma toxina

también es producida por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Los gérmenes anaerobios, especialmente bacteroides y clostridium, infectan al tejido isquémico y producen una potente enterotoxina. Se los ha relacionado con ciertas ECN epidémicas.

Finalmente, todas las bacterias gram negativas, especialmente las fermentadoras, pueden ser responsables de esta enfermedad. Las endotoxinas producidas por estas bacterias poseen poca citotoxicidad directa pero pueden provocar una lesión tisular diseminada multisistémica a través de potentes mediadores inflamatorios. Secundaria a la translocación bacteriana a través de la pared intestinal, se estima que un 20-30 % de los pacientes con ECN pueden tener asociada bacteriemia. La neumatosis o presencia de aire intramural registrada en las radiografías contiene hidrógeno, el cual es producto del metabolismo bacteriano (2).

4. Isquemia intestinal

Actualmente, en base a estudios experimentales en animales y humanos, es aceptado que la circulación intestinal cuenta con vasos de resistencia y esfínteres precapilares que regulan la llegada de sangre a las células. Así, la disminución del flujo mesentérico inicia mecanismos de protección de regulación. Frente a la hipoperfusión intestinal, se relajan los vasos de resistencia y se reclutan más capilares por la apertura de esfínteres. La captación intestinal de oxígeno es en cierto grado independiente del flujo sanguíneo por este mecanismo llamado escape autorregulador.

Esto explicaría tal vez por qué no todos los RN asfixiados tienen necrosis intestinal. A su vez, la demanda de oxígeno intestinal es más elevada en el neonato, y por lo tanto la circulación se adapta a esta circunstancia con baja resistencia basal (tal vez con alta producción de óxido nítrico a nivel precapilar), y alto flujo sanguíneo. Esta mayor demanda oxidativa lo hace más vulnerable a hipoxia-isquemia. Con la restitución del flujo post-isquemia, se produce mayor daño hístico a través de la formación de radicales libres de O₂. Estos radicales surgen por dos mecanismos: la xantinoxidasa que desdobla la hipoxantina acumulada durante la hipoxia, y a partir de los neutrófilos activados adheridos a la microvasculatura intestinal. Muchos recién nacidos de término que desarrollan necrosis intestinal presentan condiciones que alteran la circulación

esplácnica: policitemia, hiperviscosidad, asfixia perinatal, exanguinotransfusión, cardiopatías congénitas, retardo del crecimiento intrauterino.

Del mismo modo, el ductus arterioso persistente del recién nacido pretérmino genera un gran shunt de izquierda a derecha, con caída del flujo sistémico en la diástole que trasciende directamente en el flujo mesentérico. El tratamiento farmacológico con indometacina o ligadura quirúrgica del ductus se imponen frente al diagnóstico; se recordará que la administración de indometacina también ha sido asociada con caída del flujo mesentérico por Ecografía Doppler y con perforación intestinal aislada. El uso materno de cocaína ha sido asociado a mayor incidencia de ECN (2).

5. Inmunología intestinal

La mucosa intestinal es una barrera física e inmunológica contra bacterias y virus intraluminales. El sistema inmunológico del intestino se divide en componentes específicos como células B y T, e inespecíficos como el pH intraluminal, mucinas, adhesión entre las células y motilidad intestinal. Encontrándose en el recién nacido prematuro anomalías en ambos componentes. El intestino inmaduro tiene menos inmunoglobulina secretora (IgA); existen estudios clínicos que demostraron un descenso de la incidencia de ECN en neonatos de alto riesgo con la administración profiláctica de IgA. Hay menos ácido gástrico, lo que eleva el pH intraluminal y permite la colonización con bacterias patógenas. Siendo la motilidad también menor en el prematuro (6).

Mecanismos patogénicos

El daño generado por la isquemia, agentes infecciosos o irritantes de la mucosa viene agudizado por mediadores inflamatorios, siendo los más importantes: factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), la interleukina 6 (IL6), factor activador de plaquetas (PAF), el lipopolisacárido (LPS) y la endotelina 1.

Siendo el PAF el más importante de ellos. Se encontró en modelos animales, que la administración de PAF desencadena necrosis intestinal idéntica a la observada en pacientes con enterocolitis necrotizante; por otra parte, inocular simultáneamente antagonistas del PAF, inhiben que surja la enfermedad. Se ha observado que los

niveles de PAF aumentan sus niveles durante el desarrollo de la ECN, y también se observó su elevación en materia fecal cuando se inicia la alimentación (2,4).

Los prematuros presentan niveles de la PAF acetilhidrolasa (enzima que degrada el PAF) muy bajos. El PAF es un fosfolípido potente producido por neutrófilos, plaquetas y macrófagos frente a la acción de ciertos estímulos como endotoxinas o hipoxia. Sus efectos demostrados son: marginación y activación de los neutrófilos, activación de los macrófagos provocando hemoconcentración, leucopenia, aumento de la permeabilidad capilar (escape o leak) e hipotensión arterial (2,4,6).

Diagnóstico

El cuadro clínico suele ser muy variable: caracterizándose a partir de distensión abdominal o intolerancia alimentaria hasta un cuadro severo con peritonitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, múltiple disfunción de órganos y la muerte.

En relación con la edad de comienzo de la ECN, hay una clara relación inversa con la edad gestacional; es decir, a menor edad gestacional presente el recién nacido más tardío será la presentación de la ECN. En los pacientes de término las manifestaciones ocurren dentro de la 1ra semana de vida; en pre términos el período de mayor prevalencia es entre las 2 a 4 semanas de vida. Esta observación sugiere que probablemente los sucesos perinatales tienen mayor importancia en recién nacidos a término, y la inmadurez intestinal de los pretérminos prolonga la etapa de vulnerabilidad por mayor tiempo. En pre términos, los primeros síntomas o signos son generalmente inespecíficos: letargo, inestabilidad térmica, apneas o dificultad respiratoria, bradicardia, acidosis, hipoglucemia, cambios en la coloración de la piel, y hasta poder presentar mala perfusión/shock y alteración en la coagulación. No es infrecuente en esta etapa que la madre del niño o la enfermera nos informe que encuentra al niño "diferente". Estos signos habitualmente preceden a las manifestaciones gastrointestinales; tales como: distensión abdominal, residuo gástrico, vómitos, abdomen tenso, sangre oculta en materia fecal, masa abdominal y eritema de pared.

Clasificación de ECN

La clasificación más aceptada para ECN es la de Bell y se clasifica en 3 estadios: Estadio I (sospecha), estadio II (definitivo) y estadio III (avanzado) (2,4).

Estadio IA: con signos sistémicos: Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia; signos intestinales: distensión abdominal leve, residuo gástrico, vómitos, SOMF; y como signos radiológicos: podría encontrarse una radiografía abdominal dentro de los parámetros normales o un íleo moderado.

Estadio IB: se presentan los mismos signos sistémicos del estadio IA, signos intestinales: además de los signos presentes en el estadio IA se agrega sangrado intestinal; y los mismos signos radiológicos del estadio IA.

Estadio IIA: se presentan los mismos signos sistémicos del estadio IA, signos intestinales: además de los signos presentes en el estadio IA se agrega sangrado intestinal y ausencia de ruidos intestinales; y se presentan los mismos signos radiológicos agregándose dilatación, íleo y neumatosis intestinal.

Estadio IIB: los mismos signos sistémicos del estadio IA agregándose acidosis metabólica o trombocitopenia; signos intestinales: además de los signos presentes en el estadio IIA agregándose inflamación de la pared con o sin celulitis o masa abdominal; y como signos radiológicos: se encuentran los mismos del estadio IIA agregándose portograma aéreo con o sin ascitis.

Estadio IIIA: los mismos signos sistémicos del estadio IIB mas hipotensión, apnea, acidosis mixta, coagulación intravascular diseminada o neutropenia; signos intestinales: los mismos del estadio IIB agregándose signos francos de peritonitis, distensión e inflamación máxima; y como signos radiológicos: los mismos que el estadio IIB y se agrega ascitis definida.

Estadio IIIB: en este estadio se encuentran los mismos signos sistémicos e intestinales que el estadio IIIA y como signos radiológicos: los mismos del estadio IIB más neumoperitoneo.

Signos radiológicos

La radiografía de abdomen es la herramienta clave para el diagnóstico y el tratamiento de la ECN. Siendo los signos radiográficos más frecuentes:

- Íleo (incremento severo de gas intestinal)
- Engrosamiento de la pared intestinal y neumatosis
- Neumoperitoneo
- Portograma aéreo, en pacientes con neumatosis y neumoperitoneo.

Tratamiento medico

El manejo clínico del paciente con ECN se enfoca inicialmente en suspender la alimentación, descomprimir el abdomen, colocar un acceso vascular, hidratación parenteral y la administración de antibióticos. Además, se debe realizar una evaluación dinámica, para dar un sostén respiratorio (asistencia respiratoria mecánica), sostén hemodinámico (por medio de expansores de volumen, inotrópicos), analgesia (opioides), y un soporte hematológico (como la administración de glóbulos rojos, plaquetas o plasma si se requiere).

Quirúrgico:

Son considerados buenos indicadores quirúrgicos, los siguientes signos:

1. Neumoperitoneo: que indica la salida de aire libre al peritoneo por necrosis total con perforación; se ha demostrado que, a pesar de existir perforaciones, el hallazgo radiológico de neumoperitoneo se encuentra en sólo el 50 % de los casos. De este modo si sólo fueran operados los pacientes con este signo una gran parte de ellos no recibiría la cirugía indicada.
2. Eritema y edema de la pared abdominal: la celulitis de la pared es un claro indicador de peritonitis subyacente, y también se correlaciona con la presencia de gangrena.
3. Masa abdominal: la palpación de una masa abdominal fija se corresponde generalmente con un fragmento de intestino necrótico. Puede acompañarse de crepitación o del hallazgo de un franco plastrón que no existía en exploraciones previas.

4. Dilatación persistente de asas del intestino en radiografías seriadas: la presencia de un ansa fija también sugiere un fragmento intestinal con necrosis grave que se encuentra inmóvil con el paso de las horas.
5. Paracentesis positiva: finalmente, como excepto el neumoperitoneo el resto de los hallazgos no pueden ser considerados patognomónicos de gangrena. Se propone realizar una paracentesis abdominal que sin en caso saliera positiva, es indicación absoluta de cirugía; mientras que si saliera negativa, la conducta a tomar sería mantener en observación al paciente y repetirla en 4 a 6 horas.

2.3 Definición de términos básicos

Enterocolitis necrotizante: se define como un proceso inflamatorio intestinal agudo en neonatos, caracterizado por necrosis isquémica de la pared gastrointestinal (4).

Prematuridad: es el estado de un huésped vulnerable, un recién nacido menor de las 34 semanas de gestación, que con lleva a ciertas características particulares, enfocándose en este caso, en el intestino prematuro que favorece al desarrollo de la enfermedad ECN (2).

Alimentación: se refiere al tipo de nutrición recibida por los recién nacidos, considerándose en relación con el sustrato alimentario: osmolaridad, tasa de progresión, forma de alimentación (intermitente o continua), elección de fórmula, leche humana o leche de banco (o también llamada de madre humana donante), o el inicio precoz o tardío (2,8).

Colonización bacteriana: se denomina al proceso que se produce en el nacimiento, donde el intestino es colonizado en los neonatos alimentados a pecho con bacterias anaerobias y lactobacillus (2,4,6).

Isquemia intestinal: es una manifestación primaria (de inicio) o secundaria, caracterizada por la disminución en el flujo sanguíneo intestinal (2).

Neumatosis intestinal: se define como la presencia de gas en la pared intestinal, signo patognomónico de ECN, y que puede conducir a perforación y peritonitis (2,4).

Neumoperitoneo: se denomina a la salida de aire libre hacia el peritoneo por necrosis total con perforación del intestino, encontrándose como hallazgo radiológico sólo en un 50 % de los casos (4).

Inmunología intestinal: la mucosa intestinal es una barrera física e inmunológica contra bacterias y virus intraluminales (6).

Portograma aéreo: se define como el hallazgo radiográfico de aire en la vía portal (4).

Mortalidad: se define a un determinado número de personas que mueren en un lugar y periodo de tiempo en relación con el total de la población. Con respecto al proyecto, se refiere a su asociación en pacientes con ECN que debido a ciertos factores pueden provocar esta.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

Ha: Los factores de riesgo perinatales están asociados a la mortalidad en los recién nacidos con enterocolitis necrotizante del Hospital Sergio E. Bernales, en el periodo 2014-2019.

Ho: Los factores de riesgo perinatales no están asociados a la mortalidad en los recién nacidos con enterocolitis necrotizante del Hospital Sergio E. Bernales, en el periodo 2014-2019.

Hipótesis específicas

Los factores de riesgo perinatales Edad Gestacional (EG), Sexo, Peso, Apgar al nacimiento, Alimentación, Factores de Riesgo Maternos y Comorbilidades están asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.

El factor de riesgo perinatal Edad Gestacional (EG) y Apgar al nacimiento son los más frecuentes asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable Independiente	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
- Factores Perinatales						

Edad Gestacional (EG)	Edad del RN en semanas	Cuantitativa	Semanas	Ordinal	Pre término: ≤37 semanas A término: ≥37 semanas	Historia Clínica
Sexo	Genero del RN	Cualitativa		Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Peso	Peso al nacer	Cualitativa	Tipo de peso	Ordinal	Extremadamente bajo peso Muy bajo peso Bajo peso Peso adecuado	Historia Clínica
Apgar al nacimiento	Valoración clínica del estado general	Cuantitativa		Razón	1 a 10	Historia clínica
Alimentación	Dieta enteral recibida	Cualitativa	Tipo de alimentación	Nominal	NPO	Historia clínica
					LME	
					Formula	
Factores de Riesgo Maternos		Cualitativa		Nominal	Infecciones maternas en III trimestre	Historia Clínica
					Insuficiencia uteroplacentaria	
					Anemia Materna	
Comorbilidades	Enfermedades agregadas que presentan los RN	Cualitativa		Nominal	Asfisia Neonatal	Historia clínica
					Ventilación asistida	
					Sepsis Neonatal	
Variable Dependiente	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Mortalidad en los recién nacidos con enterocolitis necrotizante	Número de personas que mueren por enterocolitis necrotizante en un lugar y periodo de tiempo en relación con el total de la población	Cualitativa		Nominal	Si No	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

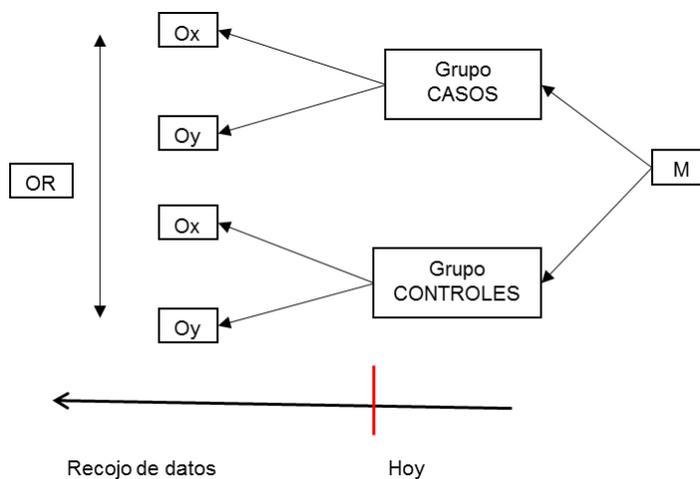
Observacional, “debido a que las variables de estudio no serán controladas deliberadamente, y el investigador se limitará a observar, medir y analizar” (22,23).

Analítica caso-control, ya que el “objetivo es evaluar una presunta asociación entre las variables de estudio, y la población a analizar será dividida en un grupo casos (Recién nacidos con enterocolitis necrotizante fallecidos) y un grupo controles (Recién nacidos con enterocolitis necrotizante no fallecidos) (22,23).

Retrospectivo, ya que “los procedimientos de investigación referentes al recojo de información son antes a la planificación del proyecto de investigación, lo cuales serán tomados de fuentes secundarias” (22,23).

Transversal, debido a que “los sujetos que intervendrán en la investigación solo serán estudiados en un solo momento sin realizarles algún seguimiento” (22,23).

Diseño gráfico:



Donde:

M = Muestra

Ox = Factores perinatales

Oy = Recién nacidos con enterocolitis necrotizante

OR = Probable asociación

4.2 Diseño muestra

Población universo

La población universo está constituida por todos los recién nacidos, independiente de su edad gestacional, que han presentado el diagnóstico de Enterocolitis necrotizante expuestos a factores perinatales, constituido por 216 casos de ECN del Hospital Sergio E. Bernales, atendidos entre 2014-2019.

Población de estudio

La población de estudio son los recién nacidos a término y pretérminos que presentaron el diagnóstico de enterocolitis necrotizante hospitalizados en los servicios de UCI neonatal y Neonatología del Hospital Sergio E. Bernales en el periodo comprendido para esta investigación; el mismo que constituyo 56 recién nacidos, que estuvieron expuestos a diversos factores perinatales asociados a mortalidad.

Tamaño de la muestra

La aplicación de la fórmula seleccionada y la determinación de la muestra se llevó a cabo con el programa estadístico Epidat 4.2 de la Organización Panamericana de la Salud, se consideró una frecuencia de exposición de casos expuestos según Alganabi M, et al.⁷ que expresa que la ECN afecta al 7% de recién nacidos y un Odds Ratio (OR) estimado de 1.430, relación 1 caso 1 control, confianza 95%, poder estadístico 80%. Obteniendo así un total de 55 casos y 55 controles.

Tamaños de muestra y potencia para estudios de casos y controles - Odds Ratio

Proporción de casos expuestos:	7.000%
Proporción de controles expuestos:	5.000%
OR esperado:	1.430
Controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95.0%

Tamaño de muestra

Precisión relativa	Casos	Controles
-----	-----	-----
80.0	55	55

La muestra es de tipo probabilística y está constituida por 55 casos recién nacidos que fueron diagnosticados con Enterocolitis necrotizante expuestos a diversos factores perinatales y que fallecieron y 55 controles recién nacidos que fueron diagnosticados con Enterocolitis necrotizante expuestos a diversos factores perinatales y que no fallecieron, recién nacidos que serán incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Muestreo o selección de la muestra

La muestra es de tipo probabilística y los casos y los controles serán incluidos en el estudio por muestreo aleatorio simple en base al marco muestral de casos y controles, para ello se utilizará la tabla de numero aleatorios del programa estadístico Epidat 4.2 de la Organización Panamericana de la Salud.

Criterios de selección

Criterios de inclusión y exclusión de casos

Casos: Recién nacidos que fueron diagnosticados con Enterocolitis necrotizante expuestos a diversos factores perinatales y que fallecieron; que cumpla los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

Los casos de ECN se definieron y clasificaron siguiendo los criterios de Bell y se incluirán a todos aquellos neonatos que, en sus historias clínicas, tenían exámenes que evidenciaban ECN, se sospechó ECN (grado I) si la clínica evidenciaba en el neonato distensión, íleo y sangre en heces. Se habló de ECN segura (grado II) cuando se añade la confirmación radiológica de aire intraluminal o en el espacio portal. En el

grupo de ECN grave (grado III), se evidenció deterioro clínico severo más signos de peritonitis y presencia de ascitis o neumoperitoneo. Incluyéndose así:

- Recién nacidos con edad gestacional mayor de 24 semanas hasta a término.
- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante.
- Recién nacidos con un peso al nacer mayor de 500gr.
- Recién nacidos con ECN en cualquier estadio según la clasificación de Bell.
- Pacientes sin alteración genética.
- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante y fallecidos.

Criterios de exclusión:

Se excluirán a todos aquellos neonatos, cuyas historias clínicas no contenían en sus archivos signos, síntomas y/o exámenes que funden la sospecha de la ocurrencia de Enterocolitis Necrotizante. Excluyéndose así los pacientes:

- Recién nacidos con edad gestacional menor de 24 semanas.
- Recién nacidos que no han sufrido Enterocolitis necrotizante
- Recién nacidos con un peso menor de 500gr.
- Pacientes con alteración genética.

Criterios de inclusión y exclusión de controles

Controles: Recién nacidos que fueron diagnosticados con Enterocolitis necrotizante expuestos a diversos factores perinatales y que no fallecieron; que cumpla los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

Los controles de ECN se definieron y clasificaron siguiendo los criterios de Bell y se incluirán a todos aquellos neonatos que, en sus historias clínicas, tenían exámenes que evidenciaban ECN, se sospechó ECN (grado I) si la clínica evidenciaba en el neonato distensión, íleo y sangre en heces. Se habló de ECN segura (grado II) cuando se añade la confirmación radiológica de aire intraluminal o en el espacio portal. En el

grupo de ECN grave (grado III), se evidenció deterioro clínico severo más signos de peritonitis y presencia de ascitis o neumoperitoneo. Incluyéndose así:

- Recién nacidos con edad gestacional mayor de 24 semanas hasta a término.
- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante.
- Recién nacidos con un peso al nacer mayor de 500gr.
- Recién nacidos con ECN en cualquier estadio según la clasificación de Bell.
- Pacientes sin alteración genética.
- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante no fallecidos.

Criterios de exclusión:

Se excluirán a todos aquellos neonatos, cuyas historias clínicas no contenían en sus archivos signos, síntomas y/o exámenes que funden la sospecha de la ocurrencia de Enterocolitis Necrotizante. Excluyéndose así los pacientes:

- Recién nacidos con edad gestacional menor de 24 semanas.
- Recién nacidos que no han sufrido Enterocolitis necrotizante
- Recién nacidos con un peso menor de 500gr.
- Pacientes con alteración genética

Los datos se obtendrán a través de las fichas de recolección de datos (Anexo 2) de las historias clínicas que serán solicitadas a la central de archivos del departamento de estadística del Hospital "Sergio E. Bernales".

Instrumentos de recolección y medición de variables

Para la recolección de datos de la investigación, se utilizó fuentes primarias, procediendo a entrevistarnos con Dr. Pérez, Jefe del Área de Neonatología del Hospital Sergio E. Bernales y al encargado del área de archivo, para la obtener el permiso y realizar la investigación requerida, así como la disposición de las historias clínicas. Se realizara la revisión de las Historias clínicas, tomando como instrumento de recolección y medición de variables, una ficha de recolección de datos, elaborado por la investigadora, necesario para recolectar la información requerida de las historias clínicas del servicio de Neonatología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez recolectados los datos obtenidos de la ficha de recolección, se realizará una revisión manual de los mismos, construyéndose una base de datos en Microsoft Excel para su procesamiento y se analizará en el mismo programa, reportando los resultados en tablas y gráficos. Se asignarán valores tanto para edad gestacional: pre término= 0, a término = 1; además si se presentaron factores de riesgo maternos: Si =0 y No= 1, y cuales destacaron; y comorbilidades en el recién nacido como: Asfixia= 0, Uso de ventilación mecánica= 1 y Sepsis neonatal=3.

Para el procesamiento y análisis de la información, se usará el paquete estadístico SPSS versión 25.0, para la contrastación de la hipótesis se utilizará el análisis bivariado y estadístico Odds Ratio para determinar la asociación de las variables en estudio, aceptándose como significativo valores $p < 0,05$.

4.5 Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación no atenta contra los derechos de los pacientes ya que es un estudio que se remite a las historias clínicas como fuente de información. Por lo que no será necesario utilizar consentimiento informado.

CRONOGRAMA

Pasos	2021	2022									
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Adquisición de software	300.00
Internet	200.00
Impresiones	400.00
Logística	400.00
Traslados y otros	900.00
TOTAL	2500.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Torres J, Espinoza L, García A, Mideros A, Usubillaga E. Características de recién nacido con enterocolitis necrotizante en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. Colombia Medica Vol. 42 N°4, 468-475. 2011 (Octubre- Diciembre).
Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/283/28321543007/>
2. Martínez Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, Rabasa C. Neonatología quirúrgica. Buenos Aires, Grupo GUIA, 2004.
3. Mena V, Riveron R, Perez J, Fernández B. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por enterocolitis necrotizante. Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana”. Rev Cubana Pediatr 1998; 70 (4): 165-9.
Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75311998000400001&script=sci_arttext&tlng=en
4. Cirugía Pediátrica y Neonatal. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Guía Práctica Clínica de Enterocolitis Necrosante del Recién Nacido. 2018 p.21. MINSA. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/guia-de-practica-clinica-de-enterocolitis-necrosante-del-recien-nacido/>
5. Jaramillo A, Kuon R, Jaramillo J. Tratado de Cirugía de Niños 2014. Fondo Editorial del Instituto Nacional de Salud del Niño. Primer Edición, Lima, Perú. Julio 2014.
6. Holcomb G, Murphy P, Ostlie D. Ashcraft's Pediatric Surgery. 6ta Edición. 2014, Editorial Elsevier.
7. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent Advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000 Research. 2019; 8: Rev – 107. Publicado el 25 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348433/>
8. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different type of enteral nutrition products. Advances in Nutrition 2017; 8 (1): 80-91. Publicado el 11 de enero de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227976/>
9. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical

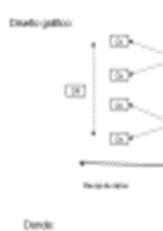
- context. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2018; 27 (1): 11-18. Publicado el 31 octubre 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207945/>
10. Sjoberg Bexelius T, Ahle M, Elfvin A, Bjorling O, Ludvigsson JF, Anderson R. Intestinal failure after necrotizing enterocolitis: incidence and risk factors in a Swedish population-based longitudinal study. *BMJ Paediatric Open*. 2018; 2 (1): e000316. Publicado el 4 de diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307589/>
 11. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis; necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018. Publicado el 19 de diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41430-018-0377-6>
 12. Bode L. Human Milk Oligosaccharides in the prevention of necrotizing enterocolitis: a journey from in vitro and in vivo models to mother-infant cohort studies. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6: 385. Publicado el 04 de diciembre 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288465/>
 13. Bubberman JM, Van Zoonen A, Bruggink JLM, Van der Heide M, Berger RMF, Bos AF, et al. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity? *Journal of Pediatric Surgery* 2018, 11; 012. Publicado el 09 enero de 2019. Disponible en: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(18\)30788-7/fulltext](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(18)30788-7/fulltext)
 14. Wang Y, Li X, Guo C. The association of nil per os (NPO) days with necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018: 2795468. Publicado el 30 octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232799/>
 15. Zamrik S, Giachero F, Heldmann M, Hensel KO, Wirth S, Jenke AC. Impact of an in-house pediatric surgery unit and human milk centered enteral nutrition on necrotizing enterocolitis. *Biomedic Research International*. 2018: 5042707. Publicado el 13 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258105/>

- 16.** Irlles C, Gonzales-Perez G, Carrera Muiños S, Michel Macias C, Sanchez Gomez C, Martinez-Zepeda A, et al. Estimation of neonatal intestinal perforation associated with necrotizing enterocolitis by machine learning reveals new key factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15 (11): 2509. Publicado el 9 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267340/>
- 17.** Barr PA, Mally PV, Caprio MC. Standardized nutrition protocol for very low-birth-weight infants resulted in less use of parenteral nutrition and associated complications, better growth, and lower rates of necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018; 10: 1002. Publicado el 9 de noviembre 2019. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpen.1453>
- 18.** Nair J, Longendyke R, Lakshminrusimha S. Necrotizing enterocolitis in moderate preterm infants. *Biomed Res Int*. 2018: 4126245. Publicado el 10 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199891/>
- 19.** Bell M. J, Ternberg J. L, Feigin R. D, Keating J. P, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978 Jan; 187(1): 1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1396409/>
- 20.** Moonen R, Paulussen M. J, Souren N, Kessels G, et al. The Neonatal Intestinal Vasculature: Contributing Factors to Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Perinatology* 2008 Vol. 32, Is2.
- 21.** Reber K, Nankervis C. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004; 31. Disponible en: <http://www.nature.com/pr/journal/v62/n2/full/pr>
- 22.** Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4th ed. Barcelona - España: ELSEVIER; 2013.
- 23.** Hernández R, Fernández C, Baptista M. *Metodología de Investigación*. Sexta edición ed. Graw-Hill M, editor. México D.F; 2014.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores de riesgo perinatales asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién nacidos en el HNSEB 2014-2019	¿Cuáles son los factores de riesgo perinatales asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el HNSEB 2014-2019?	<p>Objetivo general Determinar los factores de riesgo perinatales asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.</p>	<p>Hipótesis general Ha: Los factores de riesgo perinatales están asociados a la mortalidad en los recién nacidos con enterocolitis necrotizante del Hospital Sergio E. Bernales, en el periodo 2014-2019.</p> <p>Ho: Los factores de riesgo perinatales no están asociados a la mortalidad en los recién nacidos con enterocolitis necrotizante del Hospital Sergio E. Bernales, en el periodo 2014-2019.</p>	<p>Tipo: - Observacional, “debido a que las variables de estudio no serán controladas deliberadamente, y el investigador se limitará a observar, medir y analizar”.^{22,23} - Analítica caso-control, ya que el “objetivo es evaluar una presunta asociación entre las variables de estudio, y la población a analizar será dividida en un grupo casos (Recién nacidos con enterocolitis necrotizante fallecidos) y un grupo controles (Recién nacidos con enterocolitis necrotizante no fallecidos).^{22,23} - Retrospectivo, ya que “los procedimientos de investigación referentes al recojo de información son antes a la planificación del proyecto de investigación, lo cuales serán tomados de fuentes secundarias”.^{22,23} - Transversal, debido a que</p>	<p>Población universo La población universo está constituida por todos los recién nacidos, independiente de su edad gestacional, que han presentado el diagnóstico de Enterocolitis necrotizante expuestos a factores perinatales, constituido por 216 casos de ECN del Hospital Sergio E. Bernales, atendidos entre 2014-2019.</p> <p>Población de estudio La población de estudio son los recién nacidos a término y pretérminos que presentaron el diagnóstico de enterocolitis necrotizante hospitalizados en los servicios de UCI neonatal y Neonatología del Hospital Sergio E. Bernales en el periodo comprendido para esta investigación; el mismo que constituyó 56 recién nacidos, que estuvieron expuestos a</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Se realizará la revisión de las Historias clínicas, tomando como instrumento de recolección y medición de variables, una ficha de recolección de datos, elaborado por la investigadora, necesario para recolectar la información requerida de las historias clínicas del servicio de Neonatología a del Hospital Nacional Sergio E. Bernales.</p>
		<p>Objetivos específicos - Establecer la incidencia de mortalidad en recién nacidos con enterocolitis necrotizante. - Identificar los factores de riesgo perinatales Edad Gestacional (EG), Sexo, Peso, Apgar al nacimiento, Alimentación, Factores de Riesgo Maternos y Comorbilidades</p>	<p>Hipótesis específicas - Los factores de riesgo perinatales Edad Gestacional (EG), Sexo, Peso, Apgar al nacimiento, Alimentación, Factores de Riesgo Maternos y Comorbilidades están</p>			

		<p>asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.</p> <p>- Establecer el factor de riesgo perinatal más frecuente asociado a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019</p>	<p>asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.</p> <p>- El factor de riesgo perinatal Edad Gestacional (EG) y Apgar al nacimiento son los más frecuentes asociados a mortalidad por Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos en el Hospital Sergio E. Bernales 2014-2019.</p>	<p>"los sujetos que intervendrán en la investigación solo serán estudiados en un solo momento sin realizarles algún seguimiento".^{22,23}</p>  <p>M = Muestra Ox = Factores perinatales Oy = Recién nacidos con enterocolitis necrotizante OR = Probable asociación</p>	<p>diversos factores perinatales asociados a mortalidad.</p> <p>Tamaño de la muestra La aplicación de la fórmula seleccionada y la determinación de la muestra se llevó a cabo con el programa estadístico Epidat 4.2 de la Organización Panamericana de la Salud, se consideró una frecuencia de exposición de casos expuestos según Alganabi M, et al.7 que expresa que la ECN afecta al 7% de recién nacidos y un Odds Ratio (OR) estimado de 1.430, relación 1 caso 1 control, confianza 95%, poder estadístico 80%. Obteniendo así un total de 55 casos y 55 controles.</p>
--	--	--	--	--	---

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:	
Nombre y apellidos (madre)	
Edad (madre)	Ocupación (madre)
Factores de riesgos maternos	
Edad gestacional del RN	Genero del RN
Peso al nacer del RN	Apgar al nacimiento del RN
Tipo y duración de alimentación del RN	
Comorbilidades del RN	
Otros antecedentes de importancia	

CLASIFICACIÓN DE BELL MODIFICADO

TABLA 1. Criterios de la clasificación de Bell modificada para el diagnóstico de la ECN

Estado	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
1a	Sospecha de ECN	Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargia	Grandes retenciones, leve distensión abdominal, vómitos, heces positivas a guayacol	Normal o dilatación intestinal, fleo leve
1b	Sospecha de ECN	Igual que 1a	Sangre roja brillante del recto	Igual que 1a
2a	ECN demostrada, enfermedad leve	Igual que 1b	Igual que 1b, más ausencia de sonidos intestinales, con o sin dolor abdominal	Dilatación intestinal, fleo, neumatosis intestinal
2b	ECN demostrada, enfermedad moderada	Igual que 2a, más leve acidosis metabólica, leve trombocitopenia	Igual que 2a, más dolor abdominal claro, con o sin celulitis abdominal o masa en la fosa ilíaca derecha	Igual que 2a, más gas en la vena porta con o sin ascitis
3a	ECN avanzada, enfermedad grave, intestino intacto	Igual que 2b, más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria y metabólica combinada, coagulación intravascular diseminada y neutropenia	Igual que 2b, más signos de peritonitis generalizada, dolor intenso y distensión abdominal	Igual que 2b, más ascitis clara
3b	ECN avanzada, enfermedad grave, perforación intestinal	Igual que en 2b	Igual que en 3a	Igual que en 3a, más neumoperitoneo