

**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO.
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA
MOREIRA”**



ESCUELA DE MEDICINA

**FACTORES ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN
NEONATOS CON BAJO PESO AL NACER EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “TEODORO MALDONADO CARBO” PERÍODO
ENERO 2016 A MAYO 2018.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO.**

AUTOR:

IVONNE STEPHANIE RODRÍGUEZ ORDOÑEZ

TUTOR:

DRA. VERÓNICA ALEXANDRA IDROVO ALVARADO

SAMBORONDÓN, OCTUBRE DEL 2019

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios, mi padre celestial, tu amor y tu bondad no tiene fin, me permites sonreír ante mis logros que son resultado de tu ayuda. Gracias por siempre estar ahí y ayudarme a concluir mi carrera.

A mis padres, son los principales promotores de mis sueños, sin la ayuda de ellos no hubiera sido posible esto, gracias por enseñarme el camino hacia la superación y siempre brindarme su apoyo en cada paso que doy.

A mis hermanos por permitirme aprender más de la vida a su lado, brindarme su tiempo y un hombro para descansar. Son los mejores amigos que la vida me pudo dar, esto es posible gracias a ustedes.

A mis abuelos por siempre creer en mí han sido un apoyo fundamental durante mi carrera, agradezco a la vida por permitir que estén en cada paso que doy convirtiéndome en médico.

Reconocimientos

A Dios por darme la oportunidad de realizar uno de mis grandes sueños que es convertirme en médico. Gracias por darme las fuerzas y el amor para culminar mi carrera.

A mi padre por ser mi apoyo más grande para poder cumplir mis objetivos como persona y estudiante, gracias por brindarme su amor, cariño y ternura. Eternamente agradecida por escucharme y darme palabras de aliento.

A mi madre por haberme dado la vida, por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor. Gracias por siempre cuidarme.

A mi gran familia que es mi motivación diaria, mi pilar fundamental para seguir adelante y superarme. Han estado en los buenos y malos momentos, siempre agarrándome de la mano.

A la Dra. Idrovo por confiar en mi trabajo, brindarme su apoyo y tiempo cada vez que lo necesité para seguir adelante en mi proyecto.

A la “Universidad de Especialidades Espíritu Santo” brindarme una excelente educación y los conocimientos básicos que los pondré en práctica durante mi vida profesional.

Al “Hospital Teodoro Maldonado Carbo”, por permitirme y darme la posibilidad de realizar este trabajo de investigación.

A mis amigos que hice durante estos 6 años de carrera, más que amigos, fueron mis hermanos, compartir todo este tiempo con ustedes hizo que la carrera sea más hermosa. Gracias por su apoyo.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Capítulo I | 11 |
| 1.1 Antecedentes Científicos. | 11 |
| 1.2 Planteamiento del problema. | 13 |
| 1.3 Justificación. | 15 |
| 1.2 Objetivo general | 16 |
| 1.3 Objetivos específicos | 16 |
| 1.5 Pregunta de investigación. | 16 |
| Capítulo II | 17 |
| Marco teórico | 17 |
| 2.1 DEFINICIÓN | 17 |
| 2.2 Epidemiología | 18 |
| 2.1.3 Factores de riesgo | 19 |
| 2.1.4 Fisiopatología | 24 |
| 2.1.6 Clasificación | 26 |
| Tabla 1: Criterios de la clasificación de Bell modificada para el diagnóstico de la ECN (48). | 27 |
| Estadio | 27 |
| Clasificación | 27 |
| Signos sistémicos | 27 |
| Signos intestinales | 27 |
| Signos radiológicos | 27 |
| 1 a | 27 |
| Sospecha de ECN | 27 |
| Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargia | 27 |
| Grandes retenciones, leve distensión abdominal, vómitos, heces positivas a guayacol. | 27 |
| Normal o dilatación intestinal, íleo leve. | 27 |
| 1 b | 27 |
| Sospecha de ECN | 27 |
| Igual que 1 a | 27 |
| Sangre roja brillante del recto. | 27 |
| Igual que 1 a | 27 |

| | |
|--|----|
| 2 a..... | 27 |
| ECN demostrada, enfermedad leve..... | 27 |
| Igual que 1 b..... | 27 |
| Igual que 1 b, más ausencias de sonidos intestinales, con o sin dolor abdominal..... | 27 |
| Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal..... | 27 |
| 2 b..... | 27 |
| ECN demostrada, enfermedad moderada. | 27 |
| Igual que 2 a, más leve acidosis metabólica, leve trombocitopenia..... | 27 |
| Igual que 2 a, más dolor abdominal claro, con o sin celulitis abdominal o masa en la fosa ilíaca derecha. | 27 |
| Igual que 2a, más gas en la vena porta con o sin ascitis..... | 27 |
| 3 a..... | 28 |
| ECN avanzada, enfermedad grave, intestino intacto..... | 28 |
| Igual que 2b, más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria y metabólica combinada, coagulación intravascular diseminada y neutropenia..... | 28 |
| Igual que 2 b, más signos de peritonitis y distensión abdominal..... | 28 |
| Igual que 2 b, más ascitis clara. | 28 |
| 3 b..... | 28 |
| ECN avanzada, enfermedad grave, perforación intestinal..... | 28 |
| Igual que en 2b. | 28 |
| Igual que en 3 a..... | 28 |
| Igual que en 3 a, más neumoperitoneo | 28 |
| 2.1.7 Manifestaciones Clínicas | 28 |
| 2.1.8 Diagnóstico | 29 |
| 2.1.9 Prevención | 30 |
| 2.2 Marco conceptual | 31 |
| 2.3 Aspectos legales..... | 33 |
| Capítulo III..... | 36 |
| Metodología..... | 36 |
| 3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 36 |
| 3.1.2 ALCANCE | 36 |
| 3.1.3 LUGAR DE LA INVESTIGACION..... | 36 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 PERIODO DE LA INVESTIGACION | 36 |
| 3.2 Población y Muestra | 43 |
| Criterios de inclusión..... | 43 |
| Criterios de exclusión..... | 43 |
| 3.3 Descripción de Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación..... | 43 |
| 4.1 RESULTADOS Y ANÁLISIS | 44 |
| Tabla 1. Características demográficas de los recién nacidos | 44 |
| Gráfico 1. Prevalencia de enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer | 45 |
| Gráfico 2. Distribución de los casos de enterocolitis necrotizante de acuerdo a los Criterios de Bell | 47 |
| Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los factores de riesgo para ECN en los pacientes seleccionados | 48 |
| Tabla 3. Relación de asociación de los factores de riesgo con la presencia de enterocolitis necrotizante en neonatos | 49 |
| 5.1 CONCLUSIONES | 52 |
| 5.2 RECOMENDACIONES..... | 53 |

Resumen

Objetivo: Determinar los principales factores asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” período Enero 2016 a Mayo 2018. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo no experimental, descriptivo, retrospectivo-transversal, con enfoque cuantitativo. La muestra de estudio estuvo constituida por los neonatos con diagnóstico de bajo peso al nacer del área de neonatología del Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. La muestra está determinada por los 126 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión durante el período Enero 2016 a Mayo 2018. Los factores asociados a Enterocolitis necrotizante se los estudió en pacientes con bajo peso al nacer. **Resultados:** Se seleccionó un total de 126 pacientes, el cual estuvo conformado principalmente por recién nacidos de sexo masculino (57%). El peso al nacer fue en promedio 1776 ± 492 gramos de acuerdo a este parámetro, 80 recién nacidos (63,5%) tuvieron bajo peso y el 6,3% tuvieron extremadamente bajo peso al nacer. La edad gestacional, el 81% fue prematuro moderado con una EG promedio de $33,9 \pm 2,8$ semanas. El 19% restante correspondieron a RNs muy prematuros (11,9%) y prematuros extremos (7,1%). La prevalencia de la enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer fue del 52,4% (66 pacientes) durante el periodo de estudio. En cuanto a los criterios de Bell, se clasificó al 51,6% de los neonatos en estadio II (25,8% en estadio IIA y IIB, respectivamente). El estadio IIIB se presentó en un paciente (1,5%) y fue el estadio menos frecuente entre el grupo estudiado. Los principales factores de riesgo en los pacientes seleccionados fueron síndrome de distrés respiratorio (77%), sepsis (73%) y alimentación parenteral (62,7%). En menor frecuencia se presentó la alimentación con fórmula y síndrome de membrana hialina. Se demostró que la presencia de muy bajo peso al nacer es significativamente

más frecuente en el grupo con enterocolitis necrotizante comparado con el que no presenta esta patología (39,4% vs 20%, valor $p = 0,003$). Además también fueron significativamente más frecuente el antecedente de alimentación parenteral (84,8%, valor $p=0,000$), ventilación mecánica invasiva (74,2%, valor $p=0,002$), transfusión sanguínea (42,4%, valor $p=0,000$), sepsis (90,9%, valor $p=0,000$), síndrome de distrés respiratorio (87,9%, valor $p=$) y alimentación con fórmula (7,6%, valor $p=0,001$).

Conclusiones: Las conclusiones de este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos: La prevalencia de enterocolitis necrotizante fue alta en el grupo de estudio pues afectó a más de la mitad de los pacientes seleccionados. Los factores de riesgo más frecuentes fueron síndrome de distrés respiratorio, sepsis y alimentación parenteral. Los principales factores de riesgo asociados con enterocolitis necrotizante fueron muy bajo peso al nacer, alimentación parenteral, ventilación mecánica invasiva, transfusión sanguínea, sepsis, síndrome de distrés respiratorio y alimentación con fórmula, pues se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que presentó la patología.

Palabras claves: neonatos, bajo peso al nacer, enterocolitis necrotizante, sepsis, prematuro

Abstract

Objective: To determine the main factors associated with necrotizing enterocolitis in neonates with low birth weight at the Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital from January 2016 to May 2018. **Materials and Methods:** A non-experimental, descriptive, retrospective-cross-sectional study was conducted, with a quantitative approach. The study sample consisted of infants with a diagnosis of low birth weight in the neonatology area of the Hospital de Especialidades "Dr. Teodoro Maldonado Carbo". The sample is determined by the 126 patients who meet the inclusion and exclusion criteria during the period January 2016 to May 2018. The factors associated with necrotizing enterocolitis were studied in patients with low birth weight. Results: A total of 126 patients were selected, which was mainly made up of male infants (57%). Birth weight was on average 1776 ± 492 grams according to this parameter, 80 newborns (63.5%) had low weight and 6.3% had extremely low birth weight. Gestational age, 81% was moderate premature with an average EG of 33.9 ± 2.8 weeks. The remaining 19% corresponded to very premature RNs (11.9%) and extreme premature infants (7.1%). The prevalence of necrotizing enterocolitis in infants with low birth weight was 52.4% (66 patients) during the study period. Regarding Bell's criteria, 51.6% of stage II infants were classified (25.8% in stage IIA and IIB, respectively). Stage IIIB was presented in a patient (1.5%) and was the least frequent stage among the group studied. The main risk factors in the selected patients were respiratory distress syndrome (77%), sepsis (73%) and parenteral feeding (62.7%). Less frequently, feeding with formula and hyaline membrane syndrome was presented. It was shown that the presence of very low birth weight is significantly more frequent in the group with necrotizing enterocolitis compared to the one without this pathology (39.4% vs 20%, p-value = 0.003). In addition, the history of parenteral feeding (84.8%, p value = 0.000), invasive mechanical ventilation (74.2%, p value = 0.002), blood

transfusion (42.4%, p value = 0.000 were also significantly more frequent), sepsis (90.9%, p-value = 0.000), respiratory distress syndrome (87.9%, p-value =) and feeding with formula (7.6%, p-value = 0.001). Conclusions: The conclusions of this work can be summarized in the following points: The prevalence of necrotizing enterocolitis was high in the study group because it affected more than half of the selected patients. The most frequent risk factors were respiratory distress syndrome, sepsis and parenteral feeding. The main risk factors associated with necrotizing enterocolitis were very low birth weight, parenteral feeding, invasive mechanical ventilation, blood transfusion, sepsis, respiratory distress syndrome and formula feeding, as they occurred most frequently in the group that presented the pathology.

Keywords: neonates, low birth weight, necrotizing enterocolitis, sepsis, premature

Capítulo I

1.1 Antecedentes Científicos.

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad del aparato digestivo del neonato, con alta tasa de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN), afecta predominantemente a prematuros con bajo peso al nacer. Es una patología adquirida, multifactorial que se caracteriza por necrosis isquémica, inflamatoria y difusa de la mucosa y submucosa del tracto digestivo.(1).

Actualmente, se han realizado varios estudios acerca de cuáles son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enterocolitis necrotizante. Un metanálisis realizado con las bases de datos de *PubMed*, *Embase*, *Medline*, *Web-of-Science*, *Cochrane* y *Google Scholar*, revisó 11,335 búsquedas bibliográficas para determinar los factores de riesgo que se asocian con ENC y el resultado fue: de 43 factores de riesgo, solo once factores se asociaron significativamente con ENC que son: pequeño para la edad gestacional, baja edad gestacional, ventilación asistida, sepsis, hipotensión, ruptura de membrana prematura, etnia negra, estado de gestación y síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, se concluyó que los factores de riesgo significativamente reportados para ENC son el bajo peso al nacer y pequeño para edad gestacional.(2)

Además, un estudio realizado en el Chongqing Children's Hospital en la ciudad de Chongqing, China. Tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo para ENC en diferentes grupos de edad gestacional, en un recién nacido prematuro se comprobó que la anemia es uno de los factores para desarrollar ENC, mientras que los recién nacidos a término es el síndrome de aspiración de meconio. Sin embargo la asfixia perinatal y la sepsis

postnatal se asociaron como factor de riesgo en todos los grupos de edad gestacional. (3)

Un estudio en el Hospital de Southwest Medical University en la población del Suroeste de China donde se estudiaron 273 casos de neonatos pequeños para la edad gestacional con diagnóstico de sepsis que demuestra que está asociada con la progresión de la ENC en etapa II y III con respecto a los criterios de Bell. (4)

Una investigación realizada por García en el Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera de La Coruña, España obtuvo datos de 124 pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante utilizando la escala de los criterios de Bell en etapa II y III, en la cual se demostró que la ENC es la principal causa de mortalidad en pacientes prematuros, con una edad gestacional de 33 semanas y con peso de 1,873 gramos (5).

Es importante reconocer los factores de riesgo asociados a ENC, ya que de esta manera se puede disminuir la tasa de mortalidad y morbilidad, principalmente en neonatos con bajo peso al nacer y prematuros. Debido a que son más susceptibles de padecerla y hacer complicaciones.

1.2 Planteamiento del problema.

El bajo peso al nacer (BPN) (< 2500 gramos) es un importante problema de salud pública, debido a que es una de los principales determinantes de supervivencia perinatal, morbilidad y mortalidad infantil, en los primeros meses de vida(6).

De acuerdo a la OMS, 25 millones de niños nacen con bajo peso (15.5% de todos los nacimientos). La incidencia de BPN en países de vía de desarrollo es el doble comparado con países desarrollados (16.5% versus 7%)(7,8).

El 96.5% de estos nacimientos se observan en países en vía de desarrollo, los mismos que se concentran en África y Asia. A pesar de que Latinoamérica y América Central tienen una tasa ligeramente menor de BPN (10%) que las regiones mencionadas anteriormente, la incidencia sigue siendo mayor que en países desarrollados(9,10).

El neonato a largo plazo puede presentar complicaciones en el desarrollo infantil, muscular y déficit de coeficiente intelectual en comparación a neonatos que nacieron con el peso adecuado(11).

Los factores relacionados con el bajo peso al nacer son: las características antropométricas, alimenticias, alteraciones placentarias y patologías propias del feto (12).

Según la Organización Panamericana de Salud (PAHO). Las estadísticas en el año 2009 indican que en Ecuador los nacimientos

prematuros con bajo peso se encuentra entre las primeras causas de mortalidad con un 17.4% por cada 100 nacido (13).

Una de las complicaciones más severas asociadas con el BPN es la enterocolitis necrotizante con una incidencia del 5 al 10%. Ambas patologías se observan en mayor proporción en países en vías de desarrollo en contraste con países desarrollados(14).

Los datos de la revista RED Latinoamericana de Pediatría señalan que del 2-5% de neonatos prematuros que ingresan a UCIN, son aquellos que han presentado enterocolitis necrotizante. A nivel mundial, la tasa de mortalidad en estos pacientes es del 30%, principalmente en prematuros con bajo peso (15). Este grupo de neonatos que requieren intervención quirúrgica no tienen un pronóstico favorable. (16)

La sexta causa de mortalidad infantil en el Ecuador es el bajo peso al nacer de acuerdo al Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), la cual se observa en el 4,6% de nacidos vivos. De manera similar, la ENC se presenta en el 2.07% de la población infantil(17).

La incidencia de ENC aumenta del 0,7% al 6,6% en neonatos con peso menor de 1500gr, es menos frecuente que afecte a los que nacen con un peso mayor a 1500 gramos. Se ha encontrado que en Canadá la incidencia es de 5.1% a diferencia de otros países que es de 5-12% dependiendo de los factores de riesgo. (18)

Hay factores asociados a ENC como es el uso de alimentación parenteral de manera precoz y puede producir complicaciones como mayor estancia hospitalaria. Esta es una enfermedad que tiene un alto costo debido a la gravedad de la misma con requerimientos de nutrición enteral

de tiempo prolongado e incluso en ocasiones cirugías abdominales, estimándose un costo de pacientes internados por ENC entre \$500 millones a \$1 billón (19)

1.3 Justificación

El bajo peso al nacer y el desarrollo de la enterocolitis necrotizante, constituye una línea de investigación definida en el área 7 de neonatos de las Prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador(20).

La enterocolitis necrotizante es una enfermedad neonatal que afecta predominantemente a los prematuros y con bajo peso al nacer. Ha adquirido importancia a nivel mundial debido a su alta tasa de mortalidad, cada año alrededor de 15 millones de recién nacidos en todo el mundo son prematuros, que representa el 10% de todos los nacimientos(21).

En los diferentes estudios realizados, la patogénesis se caracteriza por ser una enfermedad de carácter multifactorial, no está totalmente comprendida debido a las diferentes etiologías que desarrollan esta enfermedad. Por esta razón la enfermedad tiene un estudio constante en el reconocimiento de los factores asociados y la prevención (22).

Este estudio es de vital importancia para reconocer cuáles son los principales factores asociados y las características clínicas de cada paciente para así evitar complicaciones posteriores y recibir el tratamiento adecuado.

El trabajo de investigación se lo realizará en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” ya que es un hospital de tercer

nivel que tiene una gran afluencia de pacientes es un hospital de referencia a nivel nacional.

1.2 Objetivo general

Determinar los principales factores asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer en el Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” período Enero 2016 a Mayo 2018.

1.3 Objetivos específicos

- Determinar las principales características demográficas en los recién nacidos con bajo peso al nacer.
- Determinar la prevalencia de enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer.
- Determinar las características clínicas de los neonatos con bajo peso al nacer con enterocolitis necrotizante.
- Identificar la relación de los factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrotizante neonatos con bajo peso al nacer.

1.5 Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores asociados a Enterocolitis Necrotizante en pacientes con bajo peso al nacer en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo Enero 2016 a Mayo 2018?

Capítulo II

Marco teórico

2.1 DEFINICIÓN

En 1960, el término bajo peso al nacer (BPN) se lo definió con un peso menor a 2.500 gramos. Entre 1970 y 1980 se identificó la existencia de neonatos con peso menor de 1.500 gramos que se los definió con muy bajo peso al nacer (MBPN). Mientras que en 1990 se realizó una definición en aquellos neonatos con peso menor a 1.000 gramos que son neonatos con peso extremadamente bajo (EBPN). Los neonatos que nacen con un peso de 750 gramos tienen mayor relación con aumento de tasas de mortalidad y morbilidad.(23)

La enterocolitis necrotizante es una enfermedad del tracto digestivo, que afecta principalmente a prematuros con bajo peso al nacer, produce inflamación y colonización bacteriana de la pared abdominal. Anteriormente se creía que solo la isquemia producía ENC, sin embargo son varios factores implicados (24).

Esta enfermedad neonatal fue descubierta por primera vez en París en 1828 por Charles Billard, un interno de 24 años ganador de 2 premios por la elaboración de la descripción de la enfermedad, su primer libro denominado "*Membrana de la mucosa gastrointestinal en condiciones saludables e inflamatorias*". Y su segundo libro denominado "*Enterocolitis gangrenosa*" en el que detalló e hizo un seguimiento a los neonatos que llegaban con síntomas de inflamación de la mucosa. Sin embargo a inicios del descubrimiento de la enfermedad se la conocía como infección nosocomial. (25)

Al ser una enfermedad multifactorial se ha encontrado factores asociados como: bajo peso al nacer, prematuridad, asfixia perinatal, ventilación asistida, alimentación con fórmula, anemia, uso de los bloqueadores H2, sepsis (2)

La asfixia perinatal es definida por la disminución de oxígeno, se caracteriza por impedir el intercambio de gases generando hipoxia, hipercapnia y acidosis (26), se la valora por medio del test de APGAR, y la acidemia metabólica por medio de la muestra de la sangre arterial umbilical.(27)

2.2 Epidemiología

La prevalencia de prematuros en el año 2005, fue el 9,6% (alrededor de 12,9 millones) de todos los nacimientos prematuros a nivel mundial. En América Latina se estimó en 0,9 millones y en países como Ecuador los nacimientos prematuros constituye con el 5.1% (28)

Los prematuros están predispuestos a presentar mayor complicaciones a corto, mediano y a largo plazo. De todas las muertes, los nacimientos prematuros son la principal causa de muerte infantil (28)

Esta patología tiene una prevalencia significativa en pacientes que se encuentran en las unidades de cuidado intensivo que es del 9,2% de acuerdo a un estudio realizado por la Academia Mexicana de Cirugía (29)

En un estudio multicéntrico realizado en Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda se ha demostrado el nivel de incidencia de ENC es del 13% en neonatos nacidos ≤ 33 semanas o aquel que tenga un peso $\leq 2,500$ gramos (30)

Por lo tanto la incidencia es más alta en aquellos que nacen entre la semana 27-34 y con un peso menor 1.000 gramos. La mortalidad en este grupo de pacientes se encuentra alrededor del 20-30% (22)

2.1.3 Factores de riesgo

Reconocer los factores de riesgo tiene gran significado porque de esta manera se puede reducir la morbi-mortalidad. Los factores de riesgo para neonatos pre término son: restricción del crecimiento intrauterino, inmadurez intestinal, alteración en la microbiota, alimentación enteral, isquemia. Sin embargo en aquellos neonatos a término están la hipoxia isquémica, asfixia, hipotensión y sepsis (31)

Prematuridad: Guarda relación con el progreso de la mortalidad y morbilidad en los neonatos. Los prematuros con muy bajo peso al nacer (MBPN) son neonatos de alto riesgo. Las causas de la prematuridad incluyen factores maternos, uterinos, fetales y placentarios.(32)

El prematuro puede presentar complicaciones neonatales a corto plazo y complicaciones neonatales a largo plazo. Entre las complicaciones a corto plazo está la asfixia neonatal que es valorada mediante el test de APGAR, la puntuación guarda relación con la edad, entre más pequeños la puntuación será más baja. Estos pacientes pueden desarrollar enfermedad de membrana hialina y daños multiorgánicos. La inmadurez pulmonar que se da por déficit de surfactante, es una de las complicaciones a corto plazo, afecta con mayor frecuencia al SNC, es una de las principales causas de muerte neonatal. (33)

A este grupo también pertenecen las hemorragias peri ventricular y la leucomalacia peri ventricular que se detectan inmediatamente después del nacimiento. Las hemorragias peri ventriculares van a dificultar la

circulación del líquido cefalorraquídeo lo que puede llevar a la hidrocefalia. Mientras que en la leucomalacia desarrollan hipotensión arterial, apneas y persistencia del ductos arterioso. (33)

Los prematuros que desarrollan enterocolitis necrotizante es debido a múltiples factores, que debido a la inmadurez intestinal e inmunológica hay aumento de la susceptibilidad que predispone a la interrupción de la flora bacteriana normal, lo que resulta en un mayor crecimiento de bacterias potencialmente patógenas y una respuesta inflamatoria exagerada del huésped con la liberación de citocinas. La mayoría de casos con enterocolitis necrotizante ocurre en lactantes con bajo peso al nacer y prematuros (<32 semanas). Sin embargo la incidencia de esta patología disminuye con el aumento de la edad gestacional y con el peso adecuado para la edad. (34)

Inmadurez intestinal: La alteración intestinal y del enterocito se encuentran asociado a respuesta inmunitaria deficiente por lo que se asocia a mayor apoptosis y sobrecrecimiento bacteriano (35). El Neonato pre término tiene mayor predisposición debido a que sus defensas, la IgA secretora y los linfocitos intraepiteliales se encuentran alterados, además de que la capa de la mucosa es muy fina y origina un aumento en la permeabilidad de la mucosa que como resultado da lugar a ENC (31).

Microbiota intestinal: Diferentes estudios afirman que el uso prolongado de antibióticos y el uso de fármacos utilizados para la acidez gástrica están asociados a modificaciones a nivel de la mucosa y predispone al sobrecrecimiento bacteriano, lo que origina ENC. (31) Los patógenos más comunes identificados son: *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Staphylococo aureus*, *S. Epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium perfringens* y *Pseudomona Aeruginosa*(36).

Isquemia intestinal: Es originada por la hipoxia isquémica con mayor predisposición en neonatos a término. El mecanismo es debido a que en la circulación intestinal hay alteración el óxido nítrico y la endotelina (ET1) responsables de la vasodilatación y vasoconstricción; por lo que cuando hay alteración de la barrera intestinal ocurre disfunción epitelial con liberación de endotelina causando vasoconstricción, isquemia y por ultimo daño celular. (31)

Restricción del crecimiento intrauterino: El retardo del crecimiento intrauterino es uno de los factores de riesgo que con mayor frecuencia está asociado a ENC y esto se debe a que existe inmadurez intestinal en estos pacientes que contribuye al desarrollo de la misma (3).

La RCIU guarda relación con factores sociales, sin embargo este factor es uno de los más complicados ya que se debe modificar las condiciones de vida de estas madres (37)

Alimentación parenteral con fórmula: La mayoría de los neonatos que han desarrollado ENC han recibido alimentación parenteral con fórmula, esta alimentación se caracteriza por ser hiperosmolar, ocasionando daño en la mucosa y como resultado originar ENC (35).

Se debe a los siguientes mecanismos: alteración de la microbiota, flujo intestinal, estrés hiperosmolar, mala digestión de carbohidratos y por último activación de la respuesta inflamatoria (31).

El ayuno mayor a 3 días provoca atrofia de la mucosa duodenal, alterando la función gastrointestinal, ocasionando disrupción y apoptosis de

la barrera epitelial, aumentando la permeabilidad intestinal y favoreciendo la translocación bacteriana. (38)

La alimentación con fórmula aumenta el riesgo de ENC mientras que la leche materna lo disminuye. Se ha evidenciado que la leche en fórmula para prematuros modifica la microbiota gastrointestinal, y es aceptada la hipótesis de que la alimentación parenteral en presencia de colonización intestinal por bacterias patógenas provoca una acentuada respuesta inflamatoria en las células del epitelio intestinal por bacterias patógenas provocando una acentuada respuesta inflamatoria en las células del epitelio intestinal inmaduro, lo que da lugar al inicio de la ECN. (38)

Anemia: Los recién nacidos prematuros desarrollan anemia fisiológica, dependiendo de la severidad, la anemia altera el flujo sanguíneo mesentérico causando hipoxia intestinal y lesiones de la mucosa. Esta al provocar disminución de la capacidad de transporte de oxígeno en sangre a niveles inferiores a las demandas de tejidos en crecimiento, va a resultar en un aumento del mecanismo anaeróbico y la producción de productos derivados del ácido láctico. Además, la resistencia vascular intestinal basal cambia rápidamente de la vida fetal a la neonatal temprana a medida que este órgano latente fetal se vuelve funcional para la nutrición enteral; la anemia puede afectar esta transición normal. Por lo tanto el efecto fisiológico de la anemia puede desencadenar una cascada de eventos que conduzcan a una lesión intestinal de la mucosa isquémica-hipoxémica que predisponga a los prematuros con bajo peso al nacer a desarrollar ENC.(39)

Sepsis: La sepsis neonatal es una causa importante en la mortalidad y morbilidad neonatal en recién nacidos prematuros y con muy bajo peso al nacer (MBPN). Es poco frecuente en neonatos a término y lactantes con

peso >2.500 gramos. Tiene una incidencia del 25% en la sepsis de inicio temprano y el 18 % en la sepsis de inicio tardío. En un estudio realizado con 424 pacientes con muy bajo peso al nacer, varios factores se asociaron independientemente con un mayor riesgo de mortalidad entre estos se encuentra la enterocolitis necrotizante.(40)

Los neonatos prematuros tienen más probabilidad de nacer por cesárea, reciben un mayor número de antibióticos y antifúngicos, no puede ser directamente amamantado, tienen menos probabilidades de recibir leche materna adecuada y están alojados dentro de incubadoras limpias con exposición limitada a microbios ambientales. La interrupción del contacto madre-lactante puede promover la colonización del intestino del lactante por microorganismos encontrados en el neonato. En las unidades de cuidados intensivos neonatales, las incubadoras, dispensadores de jabón, termómetros, están colonizados por patógenos potenciales. Estos factores pueden tener influencias profundas y perjudiciales en el desarrollo prematuro de la microbioma intestinal, aumentando la colonización de organismos patógenos y dando lugar a la ENC. (41)

Síndrome de distrés respiratorio: Es una condición pulmonar que produce insuficiencia respiratoria, que es asociada por una deficiencia en el surfactante alveolar, asociado con una inmadurez de la estructura pulmonar; en la mayoría de los casos se presenta en prematuros. En un estudio realizado por la revista mexicana de pediatría se incluyeron 118 recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer se identificó que el síndrome de distrés respiratorio, la asfixia perinatal y el neumotórax son factores de riesgo significativos para el desarrollo de la enterocolitis necrotizante. (42)

Ventilación mecánica invasiva: La ventilación mecánica es un modo estándar de ventilación actual en las unidades de cuidados intensivos

neonatales en la que se ha observado mejoramiento, respecto a la ventilación controlada, como la disminución de la sobredistensión pulmonar, de la necesidad de sedación y de parálisis muscular, mejor intercambio gaseoso, empleo de presiones más bajas en la vía aérea y menor fluctuación en la presión arterial, con menor riesgo de volutrauma y disminución en la duración de la ventilación invasiva. (43)

A pesar de que la ventilación mecánica tiene mayor impacto en la mejoría de la supervivencia en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y extremadamente bajo peso al nacer, es necesario evaluar la influencia que pueden tener los diferentes modos de ventilación en los resultados de este grupo de neonatos de alto riesgo, tanto a corto plazo y largo plazo. (43)

En un estudio realizado para el análisis de factores de riesgo para enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer se reconoció que la ventilación mecánica invasiva es un riesgo significativo para este grupo de pacientes. La intubación endotraqueal y el tubo endotraqueal pueden destruir la integridad de las barreras de la mucosa del neonato, lo que aumenta el riesgo de infección. (44)

2.1.4 Fisiopatología

Las funciones gastrointestinales se encuentran afectadas por lo que se predispone al neonato a un riesgo mayor de lesión, suelen tener escasa motilidad, digestión, absorción, defensas inmunitarias, función de barrera y circulación alterada, que participan en la lesión epitelial. (19) La pérdida de la barrera epitelial permite que haya translocación bacteriana en el lumen de la mucosa intestinal. (45). Además se encuentra asociada la inhibición en la migración y proliferación de los enterocitos, lo que permite que sean

más susceptibles a lesiones y translocación bacteriana. En condiciones normales la reparación del epitelio empieza después de la lesión con migración de enterocitos maduros desde el área sana hasta el área de la lesión, luego la proliferación de los nuevos enterocitos dentro de las criptas de Lieberkuhn completa el proceso de reparación (45).

Los neonatos prematuros tienen más predisposición a contraer esta enfermedad en relación al neonato a término, entre las diferencias se encuentra la participación de los receptores Toll 4 (TLR4), estos son expresados en las células intestinales e inmunes de la lámina propia y están involucradas en las células epiteliales, producción de IgA, mantenimiento de uniones estrechas y expresión de AMP (46).

En los prematuros los niveles de TLR 4 son más altos que los neonatos a término; estudios han revelado que la activación de TLR4 en el revestimiento del intestino prematuro, por las bacterias Gram-negativas que colonizan el intestino, dan como resultado aumento de la apoptosis del enterocito, deterioro de la reparación de la mucosa y liberación de citoquinas pro inflamatorias.

Además la translocación de las bacterias Gram-negativas por medio de la mucosa intestinal conduce a la activación de TLR4 en el revestimiento del endotelio del mesenterio intestinal prematuro lo que resulta hipoxia, isquemia intestinal y por último necrosis. (30) (46)

La colonización bacteriana ocurre a los 8 a 10 días después del nacimiento. Se ha demostrado que los patógenos provocan una respuesta inflamatoria excesiva en los enterocitos humanos fetales en relación con los enterocitos maduros. Esta respuesta se debe a que está mediada por la expresión de la proteína inhibidora del factor nucleador potenciador de

las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), que inhibe la activación de las citoquinas, por lo cual el intestino prematuro no se encuentra apto para interactuar con bacterias colonizadoras fuera del útero(47).

2.1.6 Clasificación

La enfermedad se la clasifica de acuerdo a los criterios de Bell que fueron propuestos por el Dr. Martin Bell en 1978, en la que describe 3 etapas de la enfermedad que se relacionan con la severidad y que ayuda también con el diagnóstico.

| Tabla 1: Criterios de la clasificación de Bell modificada para el diagnóstico de la ECN (48) | | | | |
|---|--------------------------------------|--|---|---|
| Estadio | Clasificación | Signos sistémicos | Signos intestinales | Signos radiológicos |
| 1 a | Sospecha de ECN. | Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia, letargia. | Grandes retenciones, leve distensión abdominal, vómitos, heces positivas a guayacol. | Normal o dilatación intestinal, íleo leve. |
| 1 b | Sospecha de ECN. | Igual que 1 a | Sangre roja brillante del recto. | Igual que 1 a. |
| 2 a | ECN demostrada, enfermedad leve. | Igual que 1 b | Igual que 1 b, más ausencias de sonidos intestinales, con o sin dolor abdominal. | Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal. |
| 2 b | ECN demostrada, enfermedad moderada. | Igual que 2 a, más leve acidosis metabólica, leve trombocitopenia. | Igual que 2 a, 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. |

| | | | | |
|------------|---|--|--|--------------------------------------|
| 3 a | 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 2 b, más signos de peritonitis y distensión abdominal. | Igual que 2 b, más ascitis clara. |
| 3 b | ECN avanzada, enfermedad grave, perforación intestinal. | Igual que en 2b. | Igual que en 3 a. | Igual que en 3 a, más neumoperitoneo |

2.1.7 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables pueden ir de leves a severas, que se pueden curar de manera espontánea o llegar a formas graves como peritonitis, coagulación intravascular diseminada (DIC), shock séptico. (48)

Al inicio la enfermedad es inespecífica. Las manifestaciones gastrointestinales son distensión abdominal, vómitos, sangre oculta en heces. El examen físico se caracteriza por la distensión abdominal y sensibilidad, retraso en el vaciamiento gástrico, vómitos inconstantes y luego biliares, diarreas que pueden ser hemáticas o no (48).

Mientras que las manifestaciones sistémicas pueden consistir en letargo, apnea, bradicardia, hipotensión, alteración en la temperatura, puede ser parecido a sepsis. Los pacientes que presentan un cuadro de gravedad pueden tener masa palpable, edema, eritema, crepitación a nivel

de la pared abdominal. En neonatos de sexo masculino, el escroto cambia de color lo que se relaciona con perforación intestinal. En el laboratorio presentan trombocitopenia, hiponatremia, acidosis, neutropenia y aumento de leucocitos.(49)

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de ENC es clínico de acuerdo a su clásica sintomatología que es distensión abdominal, heces con sangre e intolerancia a la alimentación, como hallazgo patognomónico en la radiografía se encuentra neumatosis intestinal, presencia de gas en la vena porta o puede haber presencia de los 2 signos(19).

El uso de métodos de imágenes como radiografías abdominales sirve para confirmar el diagnóstico. La ecografía en los últimos años ha ayudado a diagnosticar las etapas iniciales de la enfermedad. Los hallazgos radiográficos van desde distensión intestinal hasta presencia de engrosamiento de la pared abdominal, fijación de los bucles o reducción del aire intestinal. El daño de la mucosa con presencia de neumatosis de la pared intestinal y neumoperitoneo. (50).

La ecografía Doppler ayuda a medir el flujo entre la arteria mesentérica superior y el tronco celiaco en pacientes que tienen enterocolitis necrotizante y en aquellos que tienen riesgo de padecerla, se puede observar gas libre, colección de líquido focal, aumento de la ecogenicidad de la pared intestinal, ausencia de perfusión, gas venoso, adelgazamiento o engrosamiento de la pared intestinal y neumatosis intestinal (36)

La presencia de biomarcadores se relaciona con la severidad de la enfermedad, al inicio y en la evolución como son la presencia de los ácidos grasos ligados a proteína (I-FAB), la reducción del biomarcador claudin-2 en la orina y la calprotectina en heces. Se ha evidenciado que los niveles altos de IFAB están asociados con los estadios II-III de la clasificación de Bell. La identificación del biomarcador S100 mieloide ligado a proteína (S100 A8/A9) se encuentra en pacientes que requieren cirugía (31)

2.1.9 Prevención

Varios estudios para la prevención de ENC han propuesto la suspensión de alimentación enteral con leche de fórmula debido a que causa atrofia intestinal, aumento de la permeabilidad, inflamación y sepsis. Por lo que se propone el uso de la alimentación enteral con leche materna para que así haya menor incidencia de enterocolitis necrotizante. (36) La incidencia de enterocolitis necrotizante se ha asociado a neonatos pre término que son alimentados con leche de fórmula. (51) Se desconoce el mecanismo específico de la leche materna, pero varios estudios han descrito que inhibe la señalización de los TLR4 al prevenir la acción de la glucógeno sintetasa quinasa 3 β , revirtiendo la proliferación de las células madre intestinales y reparando la mucosa. (30)

De acuerdo a las guías del Ministerio de Salud Pública de Ecuador se recomienda iniciar la alimentación del RN prematuro con leche de la madre, mejor si es calostro para disminuir el riesgo de ENC. Aquellos que nacen con muy bajo peso al nacer o muy prematuros se inicia de manera temprana alimentación enteral trófica con calostro de la madre o leche materna extraída del banco de leche. El uso de fórmulas para prematuros incrementa el riesgo de ENC de 6 a 10 veces más que la leche materna,

sin embargo la combinación de leche materna más leche de fórmula aumenta 3 veces más que solo la leche materna. (52)

El uso de probióticos tiene como resultado disminución de la incidencia y mortalidad en neonatos prematuros con ENC. Aunque se debe tener precaución el uso de probióticos en pacientes con peso menor a 750gr debido a que recientemente se ha asociado a que puede haber mayor incidencia de sepsis. (30) Estudios han demostrado que la bacteria *Lactobacillus rhamnosus* ayuda al aumento de la proliferación del enterocito, activa TLR9 e inhibe TLR4 por lo que es una buena alternativa el uso de los probióticos. (30)

2.2 Marco conceptual

Enterocolitis Necrotizante: La enterocolitis necrotizante es una enfermedad del tracto digestivo, que afecta principalmente a prematuros con bajo peso al nacer, produce inflamación y colonización bacteriana de la pared abdominal (24)

Prematuros: Nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de gestación. Los prematuros se dividen de acuerdo a la edad gestacional: prematuros extremos (menos de 28 semanas) muy prematuro (28 a 32 semanas), prematuros moderados tardíos (32 a 37 semanas) (53)

Bajo peso al nacer: Bajo peso al nacer (BPN) se lo definió al neonato con peso menor a 2.500 gramos, neonatos con peso menor de 1.500 gramos se los define con muy bajo peso al nacer (MBPN) y peso menor a 1.000 gramos son neonatos con peso extremadamente bajo (EBPN). (23)

Asfixia Perinatal: La asfixia perinatal es definida por la disminución de oxígeno, se caracteriza por impedir el intercambio de gases generando hipoxia, hipercapnia y acidosis. (26)

Inmadurez intestinal: Es la alteración intestinal y del enterocito se encuentran asociado a respuesta inmunitaria deficiente por lo que se asocia a mayor apoptosis y sobrecrecimiento bacteriano (35)

2.3 Aspectos legales

En el proyecto de investigación la recolección de datos se realizará de manera confidencial y con la aprobación del departamento de Docencia del Hospital Teodoro Maldonado. Se cumplirán los principios de bioética de los pacientes respecto a los datos.

De acuerdo al artículo 32 de la República creado por la asamblea el 20 de octubre del 2008 dice que (54): “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y reproductiva. La prestación de los servicios de salud se rige por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución, bioética, con enfoque de género y generacional”

Art 3: (55)“La Salud es el estado de completo bienestar, mental, físico y social y no solamente la usencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas como son sus necesidades sanitarias, nutricionales, sociales y culturales. La salud debe estar entendida en una doble dimensión: como producto de los determinantes biológicos, económicos, sociales, políticos culturales y ambientales; y, a la vez, como productor de condiciones que permiten el desarrollo integral a nivel individual y colectivo

Art 4: (54) El derecho a la salud consiste en el acceso permanente, oportuno y continuo a la atención de salud de manera integral e integrada, de acuerdo a la política establecida por la Autoridad Sanitaria Nacional, para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, la recuperación, la rehabilitación y los cuidados paliativos y de largo plazo.

Art 42: (54) de la Constitución Política de la Republica: “El estado garantizará el derecho a la salud, su promoción y protección, por medio del desarrollo de la seguridad alimentaria, la provisión de agua potable y saneamiento básico, el fomento de ambientes saludables en lo familiar, laboral y comunitario, y la posibilidad de acceso permanente e ininterrumpido a servicios de salud, conforme a los principios de equidad, universalidad, solidaridad, calidad y eficiencia.

De acuerdo al código orgánico de la salud:

Art 45: (55)“Los niños, niñas y adolescentes gozarán de los derechos comunes del ser humano, además de los específicos de su edad. El estado reconocerá y garantizará la vida, incluido el cuidado y protección desde la concepción”

“Los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a la integridad física y psíquica; a su identidad, nombre y ciudadanía; a la salud integral y nutrición; a la educación y cultura, al deporte y recreación; a la seguridad social; a tener una familia y disfrutar de la convivencia familiar y comunitaria; a la participación social; al respeto de su libertad y dignidad; a ser consultados en los asuntos que les afecten; a educarse de manera prioritaria en su idioma y en los contextos culturales propios de sus pueblos y nacionalidades; y a recibir información acerca de sus progenitores o familiares ausentes, salvo que fuera perjudicial para su bienestar”

Art 66:(55) “La Autoridad Sanitaria Nacional promoverá, de manera progresiva que de acuerdo a la necesidad del país, se realice docencia e investigación en todos los niveles de atención de salud, además que hayan sido evaluadas y acreditadas para tales fines por las autoridades correspondientes, en establecimientos públicos y privados”

Art 218: (55) “El estado, a través de la Autoridad Sanitaria Nacional garantizara el acceso equitativo, efectivo y oportuno a medicamentos y dispositivos médicos de calidad, seguros y eficaces, priorizando los intereses de la salud pública sobre los económicos y comerciales, especialmente en situaciones de emergencia sanitaria y desastres naturales o antrópicos.

Establecerá las políticas y normativa específica que promuevan el acceso a medicamentos y dispositivos médicos y otras estrategias a favor del uso racional de medicamentos.

Todas las instituciones públicas y privadas dentro del Sistema Nacional de Salud tienen la responsabilidad de promover el uso racional de medicamentos. Las y los profesionales de la salud autorizados para prescribir medicamentos deberán acatar la normativa emitida el objetivo de precautelar el uso racional de medicamentos en el territorio nacional.

El incumplimiento a lo dispuesto en este artículo será considerado falta grave”

Art 281: (55) “La Autoridad Sanitaria Nacional priorizará la investigación, en coordinación con las autoridades competentes, de enfermedades que representan un riesgo epidemiológico para la población con el objetivo de caracterizarlas y controlarlas.

Capítulo III

Metodología

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Este trabajo de investigación es de tipo no experimental, descriptivo, retrospectivo-transversal, con enfoque cuantitativo

Se lo realizará en el Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en la ciudad de Guayaquil-Ecuador en el que se tomarán datos de pacientes neonatos con bajo peso al nacer.

3.1.2 ALCANCE

El alcance de la investigación es de tipo descriptivo, por lo tanto se identificó y analizó las variables y su relación.

3.1.3 LUGAR DE LA INVESTIGACION:

El estudio se lo realizará en el servicio de Pediatría del Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”, de la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas ubicado en la Avenida 25 de Julio, Guayaquil 090203.

3.2 PERIODO DE LA INVESTIGACION:

La investigación se la realizará en el periodo de Enero 2016-Mayo 2018

Operacionalización de las variables

| Variable | Operacionalización de la variable | | Indicadores |
|---------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Escala | Descripción | |
| Bajo peso al nacer | Cuantitativa, continua | Niño con peso por debajo de la media | <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso: 1500 -2500 g • Muy bajo peso al nacer 1000-1499 g • Extremadamente bajo peso al nacer <1000 g |
| Prematuro | Cuantitativa, continua | Recién nacido vivo antes de las 37 semanas | <ul style="list-style-type: none"> • Prematuros moderados <37 semanas • Muy prematuros <32 semanas • Prematuros extremos <28 semanas |
| Género | Cualitativo, nominal | Conjunto de personas que tienen características generales comunes | <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino |

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------|--|---|
| Alimentación parenteral | Cualitativo | Consiste en la provisión de nutrientes a través un acceso venoso para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Enterocolitis necrotizante | Cualitativo, ordinal | Trastorno manifestado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal | <p>Criterios de Bell</p> <p>I: Sospecha de NEC</p> <p>II: confirmación de NEC</p> <p>III: NEC moderada</p> |
| Ventilación mecánica invasiva | Cualitativo | Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para ayudar o sustituir la función ventilatoria pudiendo mejorar la oxigenación por medio de intubación | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

| | | | |
|------------------------------|-------------|--|--|
| | | endotraqueal o de una traqueotomía | |
| Transfusión sanguínea | Cualitativo | Procedimiento que consiste en que una persona recibe sangre o algunos de sus derivados en el torrente circulatorio a través de una vena. La sangre es de un donante o se la toma del paciente y se almacena hasta que se necesite. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

| | | | |
|--|-------------|---|--|
| Sepsis | Cualitativo | Es una disfunción multiórganica potencialmente mortal causada por una respuesta anormal del huésped a la infección | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Síndrome de distrés respiratorio. | Cualitativo | Trastorno respiratorio de los recién nacidos prematuros, en el cual los alvéolos en los pulmones del recién nacido no están abiertos por la falta o la insuficiente producción de surfactante | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

| | | | |
|---|-------------|---|--|
| Restricción del crecimiento intrauterino | Cualitativo | Se denomina al peso fetal por debajo del percentil 10 para su edad gestacional | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Enfermedad de membrana hialina | Cualitativo | Cuadro propio del recién nacido prematuro, caracterizado por dificultad respiratoria progresiva que se puede manifestar desde los primeros minutos de vida, secundario al déficit de surfactante pulmonar | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

| Actividad | Responsable | Meses | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Realización de la ficha técnica | Stephanie Rodriguez | ✓ | ✓ | | | | | | | | | | |
| Solicitud al hospital para la recolección de datos | Stephanie Rodriguez | | | ✓ | ✓ | | | | | | | | |
| Elaboración del anteproyecto | Stephanie Rodriguez | | | ✓ | ✓ | | | | | | | | |
| Entrega del anteproyecto | Stephanie Rodriguez | | | | ✓ | ✓ | | | | | | | |
| Aprobación del anteproyecto | Stephanie Rodriguez | | | | | ✓ | | | | | | | |
| Escritura de tesis | Stephanie Rodriguez | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Elaboración y análisis de la estadística | Stephanie Rodriguez | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Entrega final de tesis | Stephanie Rodriguez | | | | | | | | | | | ✓ | ✓ |

3.2 Población y Muestra

El Universo está conformado por los neonatos con diagnóstico de bajo peso al nacer del área de neonatología del Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. La muestra está determinada por los 126 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión. El muestreo es no probabilístico por conveniencia.

Los datos se recolectarán de los expedientes de los pacientes que llegaron al hospital durante el periodo 2016-2018.

Criterios de inclusión:

- Prematuros <34 semanas
- Datos clínicos completos.

Criterios de exclusión:

- Neonatos que nacen con malformación gastrointestinal.
- Pacientes con expedientes incompletos.

3.3 Descripción de Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

Las características clínicas de los neonatos se obtendrán por medio de las historias clínicas del hospital.

Los datos fueron tabulados y organizados en el programa Microsoft Excel 2016 y luego fueron extrapolados en una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics 21 (2012) para el análisis estadístico. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes; la distribución fue comparada entre grupos mediante el test de Chi cuadrado. Finalmente, se realizó tablas y gráficos de los resultados relevantes.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS Y ANÁLISIS

La población estuvo conformada por 126 neonatos con bajo peso al nacer del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2016 a mayo del 2018. En la tabla 1 se observan las principales características del grupo estudiado, el cual estuvo conformado principalmente por recién nacidos de sexo masculino (57%).

Objetivo específico 1: Determinar las principales características demográficas en los recién nacidos con bajo peso al nacer.

Tabla 1. Características demográficas de los recién nacidos

| n = 126 | | Frecuencia | Porcentaje |
|--|--------------------------|----------------|------------|
| Sexo | Femenino | 56 | 44,4% |
| | Masculino | 70 | 55,6% |
| Peso al nacimiento [gramos] (media \pm DE) | | 1776 \pm 492 | |
| Clasificación según el peso al nacimiento | Bajo peso | 80 | 63,5% |
| | Muy bajo peso | 38 | 30,2% |
| | Extremadamente bajo peso | 8 | 6,3% |
| Edad gestacional [semanas] (media \pm DE) | | 33,9 \pm 2,8 | |
| Clasificación de acuerdo a la EG | Muy prematuro | 15 | 11,9% |
| | Prematuro extremo | 9 | 7,1% |
| | Prematuro moderado | 102 | 81,0% |
| Tipo de alimentación | Fórmula | 5 | 4,0% |
| | Materna | 91 | 72,2% |
| | Mixta | 30 | 23,8% |

Fuente: Hospital Dr. Teodoro Maldonado C.
Elaborado por: Stephanie Ivonne Rodríguez

El peso al nacer fue en promedio 1776 ± 492 gramos de acuerdo a este parámetro, 80 recién nacidos (63,5%) tuvieron bajo peso y el 6,3% tuvieron extremadamente bajo peso al nacer.

En cuanto a la variable de edad gestacional, el 81% fue prematuro moderado con una EG promedio de $33,9 \pm 2,8$ semanas. El 19% restante correspondieron a RNs muy prematuros (11,9%) y prematuros extremos (7,1%).

Objetivo Especifico 2: Determinar la prevalencia de enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer

La prevalencia de la enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer fue del 52,4% (66 pacientes) durante el periodo de estudio.

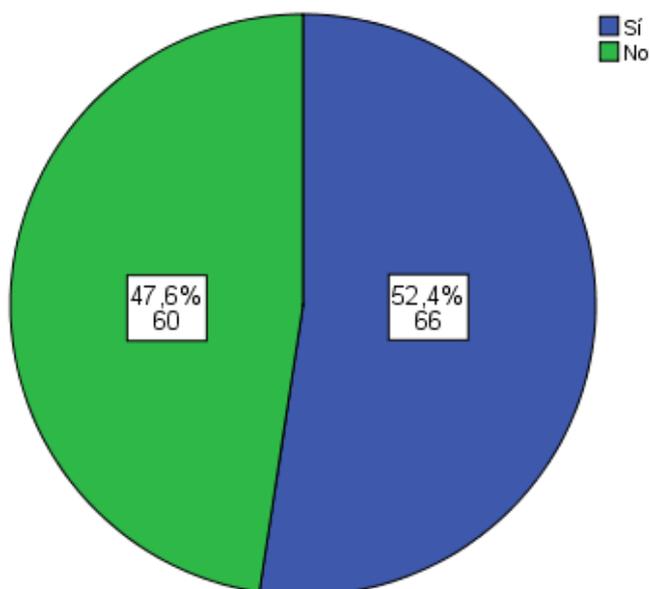


Gráfico 1. Prevalencia de enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer
Fuente: Hospital Dr. Teodoro Maldonado C.
Elaborado por: Stephanie Ivonne Rodríguez

La enterocolitis necrotizante es más prevalente en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. Según Sharma y Hudak, más del 85% de todos los casos de ENC ocurre en neonatos de muy bajo peso al nacer o muy prematuros. Solo el 15% de casos de ENC se presenta en neonatos a término o postérmino, lo cual no se observó en este estudio pues todos los neonatos incluidos fueron pretérmino (56).

Una revisión sistemática realizada por Battersby et al. demostró que existe variación en la incidencia de ENC inclusive en países desarrollados basados en la edad gestacional y el peso al nacer. La incidencia más baja de ENC en pacientes con edad gestacional < 28 SG fue reportada en Japón (2%) y la más alta en Australia, Canadá e Italia (7 – 9%)(21).

Objetivo Especifico 3: Determinar las características clínicas de la enterocolitis necrotizante en neonatos con bajo peso al nacer

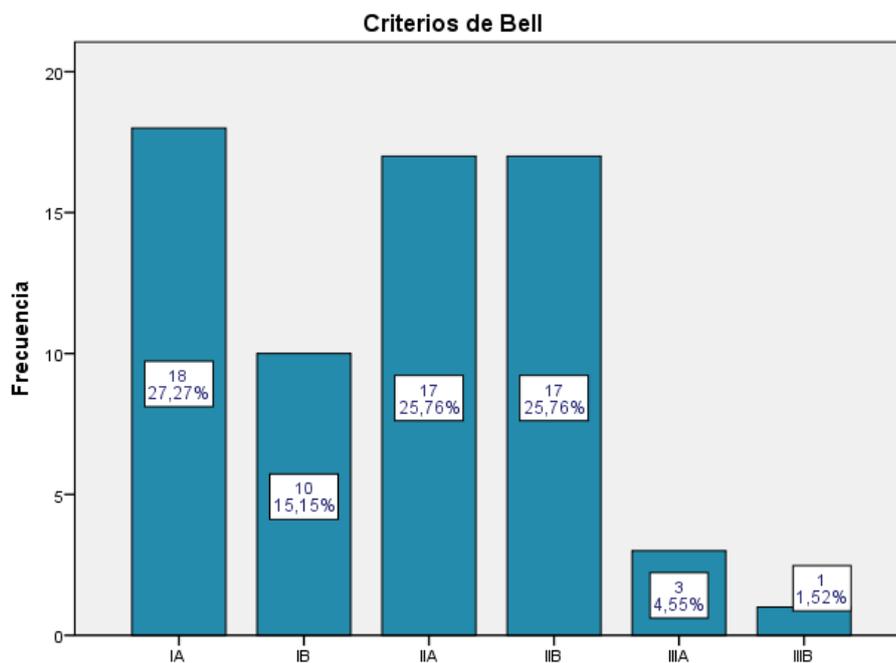


Gráfico 2. Distribución de los casos de enterocolitis necrotizante de acuerdo a los Criterios de Bell

Fuente: Hospital Dr. Teodoro Maldonado C.

Elaborado por: Stephanie Ivonne Rodríguez

En cuanto a los criterios de Bell, se clasificó al 51,6% de los neonatos en estadio II (25,8% en estadio IIA y IIB, respectivamente). El estadio IIIB se presentó en un paciente (1,5%) y fue el estadio menos frecuente entre el grupo estudiado.

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los factores de riesgo para ECN en los pacientes seleccionados

| | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Alimentación parenteral | 79 | 62,7% |
| Ventilación Mecánica Invasiva | 65 | 51,6% |
| Transfusión sanguínea | 34 | 27,0% |
| Sepsis | 92 | 73,0% |
| Síndrome de distrés respiratorio | 97 | 77,0% |
| Alimentación con fórmula | 5 | 4,0% |
| RCIU | 31 | 24,6% |
| Síndrome de membrana hialina | 7 | 5,6% |

Fuente: Hospital Dr. Teodoro Maldonado C.
Elaborado por: Stephanie Ivonne Rodríguez

Los principales factores de riesgo en los pacientes seleccionados fueron síndrome de distrés respiratorio (77%), sepsis (73%) y alimentación parenteral (62,7%). En menor frecuencia se presentó la alimentación con fórmula y síndrome de membrana hialina.

Objetivo Especifico 4: Identificar la relación de los factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrotizante neonatos con bajo peso al nacer.

Tabla 3. Relación de asociación de los factores de riesgo con la presencia de enterocolitis necrotizante en neonatos

| | | Enterocolitis necrotizante | | Valor p |
|--|--------------------------|----------------------------|----------------|--------------------|
| | | Sí (=66) | No (=60) | |
| | | Frecuencia (%) | Frecuencia (%) | |
| Clasificación según el peso al nacimiento | Bajo peso | 33 (50) | 47 (78,3) | 0,003 [†] |
| | Extremadamente bajo peso | 7 (10,6) | 1 (1,7) | |
| | Muy bajo peso | 26 (39,4) | 12 (20) | |
| Clasificación de acuerdo a la edad gestacional | Muy prematuro | 10 (15,2) | 5 (8,3) | 0,115 |
| | Prematuro moderado | 49 (74,2) | 53 (88,3) | |
| | Prematuro extremo | 7 (10,6) | 5 (8,3) | |
| Alimentación parenteral | No | 10 (15,2) | 37 (61,7) | 0,000 [†] |
| | Sí | 56 (84,8) | 23 (38,3) | |
| Ventilación Mecánica Invasiva | No | 17 (25,8) | 44 (73,3) | 0,000 [†] |
| | Sí | 49 (74,2) | 16 (26,7) | |
| Transfusión sanguínea | No | 38 (57,6) | 54 (90) | 0,000 [†] |
| | Sí | 28 (42,4) | 6 (10) | |
| Sepsis | No | 6 (9,1) | 28 (46,7) | 0,000 [†] |
| | Sí | 60 (90,9) | 32 (53,3) | |
| Síndrome de distrés respiratorio | No | 8 (12,1) | 21 (35) | 0,002 [†] |
| | Sí | 58 (87,9) | 39 (65) | |
| Tipo de alimentación | Fórmula | 5 (7,6) | 0 (0) | 0,001 [†] |
| | Materna | 39 (59,1) | 52 (86,7) | |
| | Mixta | 22 (33,3) | 8 (13,3) | |
| RCIU | No | 44 (66,7) | 51 (85) | 0,017 [†] |
| | Sí | 22 (33,3) | 9 (15) | |
| Síndrome de membrana hialina | No | 60 (90,9) | 59 (98,3) | 0,069 |
| | Sí | 6 (9,1) | 1 (1,7) | |

[†]Valores p significativos (<0,05)

En cuanto a los factores de riesgo, se puede observar en la tabla 3 las diferencias de la distribución de acuerdo a la presencia de enterocolitis necrotizante.

Se demostró que la presencia de muy bajo peso al nacer es significativamente más frecuente en el grupo con enterocolitis necrotizante comparado con el que no presenta esta patología (39,4% vs 20%, valor $p = 0,003$).

Un estudio caso-control realizado en la población sueca por Ahle et al., indica que un bajo peso al nacer aumenta el riesgo para ECN entre neonatos de igual grado de prematuridad (57).

Según Markel et al., la ECN es más prevalente en el grupo con muy bajo peso al nacer con incidencia que corresponde entre el 11 y 15%(58). A pesar de que la incidencia encontrada en este estudio es mayor (aproximadamente el doble), coincide en el grupo prevalente entre la clasificación de acuerdo al peso al nacer. En Estados Unidos, la prevalencia de ENC fue del 6 – 7% en niños con BPN en contraste con el 2% en Japón, lo cual demuestra que incluso en países desarrollados la variación de la incidencia es significativa, lo cual podría indicar que la incidencia difiere por otros factores de riesgo además de la antropometría neonatal.

En cuanto a la edad gestacional, estudios previos demuestran la incidencia más alta (13%) de ENC en neonatos de 24 SG, en contraste con el 3% de los neonatos nacidos en la semana 27 de gestación, lo cual contrasta con lo encontrado en este estudio en el cual el 74,2% de los pacientes con ENC estaban entre las 32 – 33 SG (prematuro moderado)(59).

Además también fueron significativamente más frecuente el antecedente de alimentación parenteral (84,8%, valor $p=0,000$), ventilación mecánica invasiva (74,2%, valor $p=0,002$), transfusión sanguínea (42,4%, valor $p=0,000$), sepsis (90,9%, valor $p=0,000$), síndrome de distrés respiratorio (87,9%, valor $p=$) y alimentación con fórmula (7,6%, valor $p=0,001$)

La enterocolitis necrotizante asociada a transfusión sanguínea (TANEC) es una variante de la lesión intestinal asociada a transfusiones. En un estudio que incluyó a 647 neonatos de bajo peso al nacer y que recibieron transfusión sanguínea, se determinó que la transfusión es un factor de riesgo independiente a pesar de que la ECN es una patología multifactorial(60).

La leche de fórmula es un conocido factor de riesgo independiente para el desarrollo de ENC, un metanálisis de varios ensayos clínicos demostró que los neonatos alimentados con fórmula tienen el doble de incidencia de ENC comparados con aquellos que se alimentan con leche materna. (51). De igual manera, un estudio *in vitro* realizado por Penn et al., demostró que la leche de fórmula producía la muerte significativa de los neutrófilos y citotoxicidad inducida por los ácidos grasos libres y por ende contribuye a la patogénesis de la ECN(61).

En cuanto a RCIU, en un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido por Jefferies y Yannoulis, de 22 casos de ECN el 80% de los neonatos tuvieron RCIU(62). Sin embargo, según Gephart et al., la RCIU es más común en paciente postérmino que presentan posteriormente ECN.

CAPÍTULO V

5.1 CONCLUSIONES

Se cumplieron los objetivos planteados en este trabajo de investigación a través de la recolección y análisis de los datos obtenidos de los neonatos con bajo peso al nacer del Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el periodo de enero 2016 a mayo 2018 para identificar los principales factores asociados a enterocolitis necrotizante.

La características clínicas y demográficas de los neonatos con bajo peso al nacer y enterocolitis necrotizante en este estudio son similares a las descritas en países en vía de desarrollo, evidenciándose mayor prevalencia en comparación con países desarrollados.

Las conclusiones de este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

- La prevalencia de enterocolitis necrotizante no fue alta en el grupo de estudio a pesar de que afectó a cerca de la mitad de los pacientes seleccionados.
- Los factores de riesgo más frecuentes fueron síndrome de distrés respiratorio, sepsis y alimentación parenteral.
- Los principales factores de riesgo asociados con enterocolitis necrotizante fueron muy bajo peso al nacer, alimentación parenteral, ventilación mecánica invasiva, transfusión sanguínea, sepsis, síndrome de distrés respiratorio y alimentación con fórmula, pues se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que presentó la patología.

Las principales limitaciones de este trabajo consisten en el número de casos incluidos debido al periodo de estudio seleccionado, pues un estudio longitudinal permitiría la evaluación de estos pacientes y determinar los efectos de la ECN a largo plazo. Además otra limitación importante fue la falta de una historia clínica estándar o única que dificultó la recolección de los datos.

5.2 RECOMENDACIONES

- Realizar una investigación de tipo prospectivo para aumentar el número de pacientes enrolados en el mismo y que permita extender el periodo de estudio
- Analizar factores de riesgo maternos (p. ej. estilo de vida, morbilidades, medicación prenatal) asociados con el desarrollo de enterocolitis necrotizante en el neonato
- Limitar el uso de fórmulas, nutrición parenteral y transfusiones sanguíneas para prevenir el desarrollo de ECN
- Identificar los factores de riesgo no modificables para el desarrollo de ECN para realizar un seguimiento más exhaustivos en estos pacientes
- Elaborar una guía de práctica clínica basada en los hallazgos de este estudio y estudios posteriores a profundidad que utilicen datos obtenidos en la población ecuatoriana

Bibliografía

1. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, Yang J, Yang C-Y, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol*. diciembre de 2017;58(6):509-15.
2. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* [Internet]. 14 de abril de 2017 [citado 28 de junio de 2018];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391569/>
3. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol*. abril de 2017;58(2):165-70.
4. Luo L, Dong W, Zhang L, Zhai X, Li Q, Lei X. Correlative Factors of the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis in Small for Gestational Age Newborns. *Sci Rep*. 8 de enero de 2018;8(1):13.
5. García-González M, Pita-Fernández S, Caramés-Bouzán J. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. *Cir Cir*. 1 de septiembre de 2017;85(5):411-8.
6. Moreira AIM, de Sousa PRM, Sarno F. Low birth weight and its associated factors. *Einstein* [Internet]. 30 de octubre de 2018 [citado 8 de septiembre de 2019];16(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223941/>
7. Mahumud RA, Sultana M, Sarker AR. Distribution and Determinants of Low Birth Weight in Developing Countries. *J Prev Med Pub Health*. enero de 2017;50(1):18-28.
8. Qadir M, Bhutta ZA. Low Birth Weight in Developing Countries. *Small Gestation Age*. 2009;13:148-62.
9. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 14 de julio de 2016;10:67-83.
10. Gebregzabihher Y, Haftu A, Weldemariam S, Gebrehiwet H. The Prevalence and Risk Factors for Low Birth Weight among Term Newborns in Adwa General Hospital, Northern Ethiopia. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2017 [citado 8 de septiembre de 2019];2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514323/>
11. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. diciembre de 2015;80(6):493-502.

12. Quintana V, Inés N, Zárraga MY, Luis J, Ávila Reyes R. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. Bol Méd Hosp Infant México. febrero de 2004;61(1):73-86.
13. Ecuador [Internet]. Health in the Americas 2017. 2017 [citado 29 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes-de-pais/ecuador
14. Patel BK, Shah JS. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. ISRN Gastroenterol [Internet]. 10 de septiembre de 2012 [citado 8 de septiembre de 2019];2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444861/>
15. MarcoRivera. Etiología y tratamiento médico de la NEC [Internet]. Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología. 2016 [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://relaped.wordpress.com/2016/04/28/etiologia-y-tratamiento-medico-de-la-nec/>
16. Calle Campos LH. Enterocolitis Necrotizante [B.S. thesis]. Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Medicina; 2015.
17. Compendio 2016 DIGITAL.pdf [Internet]. [citado 28 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio%202016%20DIGITAL.pdf>
18. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. Adv Nutr Bethesda Md. enero de 2017;8(1):80-91.
19. Josef N, Allan WW. Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med. 2011;10.
20. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Prioridades de Investigación en salud, 2013-2017 [Internet]. Disponible en: [https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20\(1\).pdf](https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20(1).pdf)
21. Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012–13: a whole-population surveillance study. Lancet Gastroenterol Hepatol. enero de 2017;2(1):43-51.
22. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. octubre de 2016;13(10):590-600.

23. Avery GB, Fletcher MA. Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido. Ed. Médica Panamericana; 2001. 1668 p.
24. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
25. Obladen M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96(4):203-10.
26. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. octubre de 2014;(2):e030269.
27. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, Neira-Peña T, Gutiérrez-Hernández MA, Allende-Castro C, et al. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA J*. junio de 2011;2(2):211-30.
28. Tascón M, Alfonso L, Benítez C, Isabel D, Tascón M, Isabel L, et al. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol*. agosto de 2016;81(4):330-42.
29. Bracho-Blanchet E, Torrecilla-Navarrete ME, Zalles-Vidal C, Ibarra-Ríos D, Fernández-Portilla E, Dávila-Pérez R. Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante. *Cir Cir*. 1 de julio de 2015;83(4):286-91.
30. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2016;13(10):590-600.
31. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr*. 2015;82(5):175-185.
32. Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. Elsevier España; 2004. 2692 p.
33. Roura LC. *Parto prematuro*. Ed. Médica Panamericana; 2006. 324 p.
34. Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns - UpToDate [Internet]. [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns?search=enterocolitis%20necrotizante%20prematuros&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
35. Cerezo VN, Muñoz MR, Encinas JL, Reyes MD, Junco PT, Sánchez AV, et al. Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cir PEDIÁTRICA*. 2018;31:4.

36. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. F1000Research [Internet]. 30 de noviembre de 2015 [citado 22 de julio de 2018];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753995/>
37. Ceriani. Neonatología Práctica. Ed. Médica Panamericana; 920 p.
38. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr. 2015;82(5):175–185.
39. nihms338765.pdf.
40. Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation - UpToDate [Internet]. [citado 11 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bacterial-sepsis-in-preterm-infants-less-than34-weeks-gestation?search=sepsis%20neonatal%20and%20necrotizing%20enterocolitis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
41. Masi AC, Stewart CJ. The role of the preterm intestinal microbiome in sepsis and necrotising enterocolitis. Early Hum Dev. 31 de agosto de 2019;104854.
42. Ramírez OFC. Factores de riesgo de enterocolitis necrosante en neonatos. :5.
43. Castellanos GRR. Ventilación mecánica en recién nacidos menores de 1 500 gramos, resultados según modos de ventilación. Rev Cuba Pediatría. :15.
44. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, Joy R, Prasadkumar P, Femitha P, et al. Risk Factors and Outcome in Neonatal Necrotising Enterocolitis. Indian J Pediatr. mayo de 2014;81(5):425-8.
45. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. BioMed Res Int [Internet]. 2014 [citado 22 de julio de 2018];2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4124648/>
46. Hodzic Z, Bolock AM, Good M. The Role of Mucosal Immunity in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. Front Pediatr [Internet]. 3 de marzo de 2017 [citado 22 de julio de 2018];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334327/>
47. Patole S. Microbiota and Necrotizing Enterocolitis. Intest Microbiome Funct Asp Health Dis. 2017;88:81-94.
48. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. Quant Imaging Med Surg. junio de 2017;7(3):336-44.

49. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* 1 de diciembre de 2017;38(12):552-9.
50. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg.* junio de 2017;7(3):336-44.
51. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 de abril de 2014;(4):CD002971.
52. Ministerio de Salud Publica. Recien nacido prematuro. Guia Practica Clinica (GPC) 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-Rec%C3%A9n-nacido-prematuro.pdf>
53. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 1 de diciembre de 2016;34(49):6047-56.
54. Gobierno Nacional Del Ecuador. Constitucion Republica Del Ecuador [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/es/ec/ec030es.pdf>
55. Asamblea Nacional Del Ecuador.Codigo Organico De La Salud [Internet]. 2016. Disponible en: <http://ppless.asambleanacional.gob.ec/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/701b24fd-e501-4f01-84ae-d89028467b1d/Proyecto%20de%20Ley%20C%F3digo%20Org%E1nico%20de%20Salud%20Tr.%20243376.pdf>
56. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. *Clin Perinatol.* marzo de 2013;40(1):27-51.
57. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLOS ONE.* 23 de marzo de 2018;13(3):e0194352.
58. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting Disease Severity of Necrotizing Enterocolitis: How to Identify Infants for Future Novel Therapies. *J Clin Neonatol.* 2014;3(1):1-9.
59. Wójkowska-Mach J, Róžańska A, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Gadzinowski J, Gulczyńska E, et al. Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: Epidemiology and Antibiotic Consumption in the Polish Neonatology Network Neonatal Intensive Care Units in 2009. *PLoS ONE* [Internet]. 21 de marzo de 2014 [citado 17 de octubre de 2019];9(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962467/>

60. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med Oxf Engl.* octubre de 2012;22(5):332-7.
61. Penn AH, Altshuler AE, Small JW, Taylor SF, Dobkins KR, Schmid-Schönbein GW. Digested formula but not digested fresh human milk causes death of intestinal cells in vitro: implications for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* diciembre de 2012;72(6):560-7.
62. Jefferies K, Yannoulis A. Predictors of necrotising enterocolitis: can we reduce the incidence and morbidity of this destructive illness in neonates? *Arch Dis Child.* 1 de mayo de 2012;97(Suppl 1):A60-A60.

Anexo 1.

Carta de aceptación del Hospital


Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2018-0286-EDQ
Guayaquil, 31 de octubre de 2018

PARA: Seta, Ivonne Stephanie Rodríguez Ordoñez
Interna de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mi consideración:

Por medio del presente, informo a usted que ha sido resuelta favorable su solicitud para que pueda realizar su trabajo de investigación: **"FACTORES ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS CON BAJO PESO AL NACER EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "TEODORO MALDONADO CARBO" PERIODO ENERO 2016 A MAYO 2018"**, una vez que por medio del memorando Nro. IESS-HTMC-JUTNEO-2018-0653-M, de fecha 29 de octubre de 2018, suscrito por la Mgs. Alexandra Andrade Nieto, Jefe de la Unidad Técnica de Neonatología, hemos recibido el informe favorable a la misma.

Por lo anteriormente expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Particular que certificaré para los fines pertinentes.

Atentamente,


Mgs. Wilson Stalin Benites Illiescas
COORDINADOR GENERAL
DE INVESTIGACIÓN (E)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES TSCC

Mgs. Wilson Stalin Benites Illiescas
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES - TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- IESS-HTMC-CGTIC-2018-5481-M
- IESS-HTMC-COS-2018-0098-M
- IESS-HTMC-JUTNEO-2018-0653-M
- IESS-HTMC-CGI-2018-0669-M
- Solicitud de titulación

etc

*Renovar para actuar,
actuar para servir*

www.iesg.gob.ec /  @iesgob /  iesgob /  IESGob

*Documento fuera de Gupias

Anexo 2: Cronograma de actividades.

CRONOGRAMA DE ELABORACIÓN DEL PROCESO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIANTE: IVONNE STEPHANIE RODRIGUEZ ORDOÑEZ

NOMBRE DEL TUTOR: DRA. VERÓNICA IDROVO

TEMA TRABAJO DE TITULACION: FACTORES ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS CON BAJO PESO AL NACER EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "TEODORO MALDONADO CARBO" PERÍODO ENERO 2016 A MAYO 2018

| Actividades | 2018 | | | | | | | | | | 2019 | | | | | | | | | |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|--|
| | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic | Ene. | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sept | Oct | |
| Selección de tema | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de la ficha técnica | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de Anteproyecto | | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de marco teórico | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entrega del Primer Borrador | | | | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del Anteproyecto | | | | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | |
| Procesamiento de Datos | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Análisis de resultados | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Conclusión de borrador final | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | | |
| Entrega de borrador final | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | | |
| Revisión de tesis por docentes | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | | |
| Ajustes finales de tesis | | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | |
| Entrega final de la tesis | | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | |
| Entrega de documentos habilitantes para sustentación | | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | | |
| Proceso de sustentación | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | |

