

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA



TESIS

“INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA EN EL PERIODO DE ENERO-DICIEMBRE DEL 2017”

PRESENTADO POR BACHILLER:

TORREL RABANAL ANABEL

ASESOR:

M.C. ALFONSO DEDICACIÓN ALVARADO SANTOS

CAJAMARCA PERÚ

2018

TÍTULO

“INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS DEL
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA EN EL PERIODO
DE ENERO-DICIEMBRE DEL 2017”

DEDICATORIA

A mi esposo por apoyarme, por creer en mí y mi hija por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más; a ambos por comprenderme a pesar de no poder acompañarles en todo momento.

A mis padres quienes han sido un ejemplo y me han brindado su apoyo para salir adelante, a mis hermanos y a toda mi familia porque que siempre han estado conmigo.

A todos mis profesores que han sido parte de mi formación académica y personal, en especial a mi asesor quien ha sido mi mano derecha y quien me ha guiado en la elaboración de esta tesis.

AGRADECIMIENTO

A Dios: Por bendecirme y darme la oportunidad de llegar hasta esta etapa de mi vida y poder cumplir este sueño anhelado.

A mi esposo e hija: Por su apoyo incondicional y motivación para seguir adelante, en especial en mi formación académica.

A mis padres: Que gracias a su apoyo, consejos y palabras de aliento me han ayudado a crecer como persona y a luchar por lo que quiero. A mis hermanos: Gracias por su apoyo, cariño y por estar siempre conmigo.

A mi asesor: Por ser un integrante en mi formación académica; y por el tiempo, dedicación y paciencia que me ha brindado en la elaboración de esta tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO I.....	10
1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS.....	10
CAPÍTULO II.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	15
CAPÍTULO III.....	39
3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES:.....	39
CAPÍTULO IV.....	44
4. METODOLOGÍA.....	44
CAPÍTULO V:.....	47
5. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	47
CAPÍTULO VI.....	63
6. DISCUSIÓN.....	63
CONCLUSIONES.....	69
RECOMENDACIONES.....	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXOS.....	76
1. ANEXO 1: Cuadro 1.....	76
2. ANEXO 2: Ficha de recolección de datos.....	77

RESUMEN

OBJETIVO: Se realizó un estudio descriptivo-analítico con el objetivo de determinar la incidencia y los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante (NEC) en neonatos del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017. **MATERIAL Y METODOS:** Se revisaron 176 historias clínicas de neonatos hospitalizados en el servicio de neonatología con y sin NEC; la información se recolectó mediante una ficha de recolección de datos y se presentó utilizando tablas y gráficos; para el procesamiento y análisis se empleó la fórmula estadística de chi cuadrado en los programas de SPSS y Excel. **RESULTADOS:** Se encontró una asociación estadística significativa para los factores de riesgo prematuridad ($P=0,0372$), alimentación precoz temprana ($P=0,0450$), transfusiones sanguíneas ($P=0,0067$), inestabilidad hemodinámica ($P=0,0115$) con la enfermedad de NEC. No hubo asociación estadística significativa para el resto de factores estudiados (bajo peso al nacer, eventos hipóxico-isquémicos, exposición a drogas vasoactivas, cateterismo umbilical y patógenos entéricos). **CONCLUSIÓN:** La incidencia de NEC en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017 fue de 3 por cada 100 neonatos hospitalizados; los factores de riesgo asociados a NEC, fueron: prematuridad, alimentación enteral precoz, transfusiones sanguíneas e inestabilidad hemodinámica.

PALABRAS CLAVES: enterocolitis necrotizante, incidencia, prematuridad, bajo peso al nacer, alimentación enteral precoz, eventos hipóxico-isquémicos, exposición a drogas vasoactivas, transfusiones sanguíneas, inestabilidad hemodinámica, cateterismo umbilical y patógenos entéricos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: A descriptive-analytical study was conducted with the objective of determining the incidence and risk factors associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in neonates of the Neonatology service of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca in the period of January-December 2017. **MATERIAL AND METHODS:** 176 clinical records of neonates hospitalized in the neonatal service with and without NEC were reviewed; the information was collected through a data collection form and presented using tables and graphs; For the processing and analysis, the formula of chi was used in the SPSS and Excel programs. **RESULTS:** A statistically significant association was found for risk factors prematurity ($P = 0.0372$), early precocious feeding ($P = 0.0450$), blood transfusions ($P = 0.0067$), hemodynamic instability ($P = 0, 0115$) with NEC disease. There was no significant statistical association for the rest of the factors studied (low birth weight, hypoxic-ischemic events, exposure to vasoactive drugs, umbilical catheterization and enteric pathogens). **CONCLUSION:** The incidence of NEC in the neonatology service of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca in the period of January-December 2017 was 3 per 100 hospitalized neonates; The risk factors associated with NEC were: prematurity, early enteral feeding, blood transfusions and hemodynamic instability.

KEYWORDS: necrotizing enterocolitis, incidence, prematurity, low birth weight, early enteral feeding, hypoxic-ischemic events, exposure to vasoactive drugs, blood transfusions, hemodynamic instability, umbilical catheterization and enteric pathogens.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal con una mortalidad elevada, de entre el 20 y el 50% a pesar de los avances en el cuidado intensivo neonatal. Además de ser una emergencia quirúrgica común en el recién nacido, especialmente en pretérminos (1,2).

A pesar de ser una entidad conocida desde hace más de 100 años, su etiología sigue siendo desconocida, lo que hace muy difícil su prevención (2).

Dentro de la historia de ésta enfermedad, es difícil encontrar su descripción antes de los años 50 debido a que era raro que los prematuros sobrevivieran. Recién en 1959, Rossier y col describieron 15 casos con “enterocolitis ulcerativa necrótica del prematuro”, dándole nombre a ésta entidad (1).

Esta patología se asocia a múltiples factores de riesgo que dependen de la propia inmadurez biológica y condición neonatal y otros que derivan de los cuidados brindados y procedimientos aplicados a los recién nacidos en los servicios donde se encuentran hospitalizados.

La isquemia, el hipercrecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria sistémica intervienen de forma preponderante en el desarrollo del proceso, en proporción que quizás difiere de unos casos a otros. El resultado final, común en todos ellos, es la necrosis del intestino, con o sin perforación (2).

El tratamiento, sobre todo en casos avanzados de la enfermedad, sigue generando controversias (2); el tratamiento quirúrgico de la NEC está reservado para aquellos neonatos con necrosis intestinal y/o perforación. Idealmente debería realizarse cuando está establecido el compromiso irreversible del intestino, pero antes que la perforación ocurra, éste periodo habitualmente presenta escasa sintomatología (1).

Los avances en el cuidado intensivo neonatal han permitido que neonatos de cada vez menor edad gestacional y peso sobrevivan el período postnatal, sin embargo, en el caso de desarrollar NEC, estos pacientes suelen ser demasiado inestables como para tolerar un procedimiento quirúrgico mayor (1).

La NEC constituye, junto con la prematuridad y el distrés respiratorio, una de las causas más importantes de estancias hospitalarias muy prolongadas (2); es por eso que el objetivo del presente trabajo es determinar los factores de riesgo asociados a la NEC para de esta manera poder identificarlos y llegar diagnóstico precoz, de la misma manera instaurar el tratamiento adecuado en los neonatos diagnosticados con NEC en nuestra comunidad.

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1 DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrosante (NEC) es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer (3); es una patología muy compleja y grave, por sus consecuencias devastadoras; provocando cuadros fatales como sepsis y su tendencia a provocar una disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte. Por ello, esta enfermedad es considerada de elevada mortalidad (4).

Dicha enfermedad ocurre en aproximadamente el 5% de los recién nacidos con bajo peso al nacer y el 10% en los de muy bajo peso al nacer, el 30% a 50% de estos últimos requerirán una intervención quirúrgica y un tercio sucumbirá a la enfermedad. Por ello se afirma que el riesgo de desarrollar esta enfermedad, su severidad, complicaciones y mortalidad, es inversamente proporcional al peso de nacimiento y a la edad gestacional (4).

Además de los factores determinantes de la NEC como son la prematuridad y el bajo peso al nacer, existen otros que podrían condicionar la enfermedad. Por ejemplo, la alimentación láctea precoz, inestabilidad hemodinámica, infecciones y alteraciones intestinales, después de las 48 horas de transfusión de glóbulos rojos, más frecuente en varones, de raza negra; con una incidencia muy variable, dependiendo de la zona geográfica; por lo que el aumento de la incidencia en las últimas décadas puede ser atribuido a los

avances en la atención perinatal, que ha permitido la supervivencia a recién nacidos prematuros el tiempo suficiente para desarrollar NEC (3).

La patogénesis es multifactorial y aún no está claramente definida. En estadios iniciales, la NEC es difícil de diagnosticar, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden observarse también en sepsis (3). La presentación clínica incluye isquemia, infección, lesión mecánica, factores iatrogénicos y disfunción de barrera inmunológica (4).

Historicamente, recién en 1959, Rossier y col. describieron 15 casos con “enterocolitis ulcerativa necrótica del prematuro”, dándole nombre a ésta entidad. La primera descripción del cuadro clínico, diagnóstico y patología se publicó en 1967. Aunque la NEC ha sido descrita en los informes que se remontan a finales de 1800, su descripción completa apareció hasta la década de 1960 cuando Berdon et al. (1964), y más tarde Mizrah, Barlow, Berdon, Blanc, y Silverman (1965), publicaron caracterizaciones completas de NEC que incluían los resultados clínicos y radiológicos. En 1978, Bell MJ clasificó la NEC en tres etapas clínicas, una clasificación basada en la gravedad de la enfermedad, que hoy todavía es utilizada como pauta de actuación (5,1).

En el año 2009 en Estados Unidos se ha reportado una incidencia de esta patología de 2-22% en prematuros con un peso inferior a 1500g, otros indican una incidencia de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, y en 2010, un

28% en Hong Kong, 14 % en Argentina, 7% en Australia y 1,7% en Japón (6).

En Colombia, también se reporta un amplio rango de incidencia, 3% a 30%, dependiendo de la edad gestacional y los criterios diagnósticos utilizados. Otros estudios reportan la enfermedad en el 1% y el 5% de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y también en 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos (7).

En Ecuador, entre los factores relacionados con el origen de esta patología, mencionan a la prematurez, en quienes se presenta hasta el 90% de los casos de NEC; y específicamente en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso desde el año 2008 al 2010 informaron un porcentaje de 14,3% de NEC por año en neonatos pretérminos (8).

También en Perú, la incidencia de esta patología se estima entorno al 1 a 3 por cada 1000 recién nacidos vivos y 1% a 7,7% de los recién nacidos ingresados en unidades neonatales. Por lo que se puede afirmar que esta patología afecta típicamente a prematuros con un aumento de incidencia en el grupo de los que pesan menos de 1500g hasta 2-10%, según hospitales del Perú, y la edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas; disminuyendo su aparición conforme aumenta la edad gestacional (9).

En Cajamarca se estima que la frecuencia de NEC en prematuros es de 8,05% y los factores de riesgo asociados: el peso al nacimiento <1500g, la

alimentación enteral, los eventos hipóxico-isquémicos; las transfusiones sanguíneas; la inestabilidad hemodinámica; y el cateterismo umbilical (10).

La razón principal de realizar esta tesis es determinar la incidencia de NEC en el hospital que lidera la atención de dicha enfermedad en nuestra comunidad además de los factores asociados a desarrollarla, con el fin de obtener un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, evitando complicaciones más graves inclusive la muerte.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017?

1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La NEC es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal. A pesar de ser una entidad conocida desde hace más de 100 años, su etiología sigue siendo desconocida, lo que hace muy difícil su prevención (2).

La NEC ha cobrado relevancia a nivel mundial en los servicios de neonatología y gracias a la información recopilada se tratará de dar una estadística aproximada de la incidencia y factores de riesgo asociados a esta patología; además esta tesis puede contribuir a la base de datos del hospital y al mejor manejo de la enfermedad en cuanto el diagnóstico sea oportuno

en grupos de riesgo; además de ofrecer a toda persona que lea este proyecto un estudio estadístico confiable que puede ser comprendido en su totalidad.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General:

- Determinar la incidencia y los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Determinar la incidencia de enterocolitis necrotizante en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.
- Identificar si la prematuridad el bajo peso al nacer, la alimentación enteral, los eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas, las transfusiones sanguíneas, la inestabilidad hemodinámica, el cateterismo umbilical y la presencia de patógenos son factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante.
- Hallar la distribución por sexo, tipo de alimentación, estadio de Bell y tipo de parto en los pacientes con NEC.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

2.1.1 Antecedentes internacionales

- Pérez et al. en su trabajo realizado en Colombia “Incidencia de enterocolitis necrosante en niños prematuros alimentados precozmente” llevaron a cabo un ensayo clínico controlado de 239 neonatos, asignados al azar, 135 a alimentación temprana y 104 a alimentación tardía con leche materna o fórmula láctea para prematuros; concluyeron que el iniciar en forma temprana la alimentación entérica en neonatos prematuros no aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante ni el de mortalidad y sí representa grandes ventajas para estos pacientes (11).
- Moreno realizó un estudio en Ecuador “Factores de riesgo, complicaciones e incidencia de enterocolitis necrotizante en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor durante el año 2014”; donde utilizó una población de 75 neonatos quienes desarrollaron NEC de un total de 572 neonatos ingresados en la UCIN. Se determinó que el 42,7 % corresponde a recién nacidos muy prematuros, el 52% eran de sexo masculino, el 44 % corresponde a neonatos con muy bajo peso al nacer, el 34,7% recibieron CPAP como método terapéutico de otras patologías, el 12% tuvieron como complicación perforación intestinal mientras que el 85,3% no presento complicaciones, el 28% de los pacientes desarrollaron NEC en estadio IA seguido del 26% en estadio IIA (12).

- Ruggiero en su trabajo en Venezuela “Factores de riesgos asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos. Unidad de Neonatología. Hospital universitario dr. Angel Larralde, enero 2012 - diciembre 2014”; donde revisaron 3.397 historias médicas, de los cuales 42 casos, habían desarrollado enterocolitis. El 66,6% eran neonatos pretérmino. El 59,5% fueron de peso adecuado. El 62,9% fueron obtenidos por cesárea. El 57,14% eran neonatos de peso adecuado para la edad gestacional. De los pretérminos ingresados el 11,67% desarrollaron NEC y de los neonatos a término, 0,45% presentaron NEC. Finalmente concluyó que la NEC es una patología típica del prematuro, sin embargo, en los pacientes a término está asociado mayormente a la HTA, sepsis, RCIU, asfixia, inicio de nutrición enteral tardía y dieta a base de leche no humana (13).

2.1.2 Antecedentes nacionales

- Quispe en Perú realizó un estudio de tipo comparativo, retrospectivo y analítico, cuya población de estudio estuvo conformada por 30 neonatos, con la finalidad de conocer los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en pacientes con NEC. Observó que los factores que incrementaron la mortalidad en los niños con NEC fueron: el uso inotrópicos ($p=0.001$), de Bicarbonato de Sodio ($p=0.02$); y la transfusión de hemoderivados ($p=0.016$). Así mismo la mortalidad en NEC se vio incrementada en los niños que presentaban mayor grado de acuerdo a la clasificación de Bell, siendo el NEC IIIB el grupo con mayor porcentaje de fallecidos ($p=0.0001$) (14).

- Rosales en Perú en su trabajo “Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos del Hospital Belén de Trujillo 2007–2014”; cuya población fue de 213 recién nacidos, identificó como factores de riesgo significativos para el desarrollo de NEC; la prematuridad (OR =6.85, IC95: 3.44-13.65; p =0.00), bajo peso al nacer (OR: 15.56, IC95: 7.26-33.33, p=0.00) Apgar bajo al minuto (OR =3.45, IC95: 1.90- 6.25; p =0.000031); Apgar bajo a los 5 minutos (OR =2.66, IC95: 1.16-6.11; p =0.018). Concluyendo que la prematuridad, el bajo peso al nacer y el Apgar bajo al nacer han demostrado ser factores de riesgo significativos para el desarrollo de Enterocolitis Necrotizante (15).

2.1.3 Antecedentes locales

- Roque en Cajamarca en su trabajo Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros del servicio de neonatología del Hospital Regional de Cajamarca estimó que la frecuencia de enterocolitis necrotizante en prematuros es de 8,05% y los factores de riesgo asociados fueron el peso al nacimiento menor de 1500g ($\chi^2=5,71$; p=0,016) (OR:3,76; IC 95%: 1,09-8,6), la alimentación enteral ($\chi^2=18,37$; p=0,00002) (OR:15,55; IC 95%: 3,33-24,7), los eventos hipóxico-isquémicos ($\chi^2=8,86$; p=0,003) (OR:5,71; IC 95%: 1,51-11,6), las transfusiones sanguíneas ($\chi^2=5,45$; p=0,019) (OR:4,33; IC 95%: 1,05-9,5), la inestabilidad hemodinámica ($\chi^2=10,33$; p=0,001) (OR:8,54; IC 95%: 1,72-12,8), y el cateterismo umbilical ($\chi^2=13,30$; p=0,0003) (OR:8,00; IC 95%: 2,17-14,9) (10).

2.1.4 Antecedentes históricos

La enterocolitis necrotizante es la urgencia vital digestiva más frecuente en el período neonatal. Dentro de la historia de esta enfermedad, es difícil encontrar su descripción antes de los años 50 debido a que era raro que los prematuros sobrevivieran (1).

Recién en 1959, Rossier y col. describieron 15 casos con “enterocolitis ulcerativa necrótica del prematuro”, dándole nombre a ésta entidad. La primera descripción del cuadro clínico, diagnóstico y patología se publicó en 19673 (1).

Aunque la NEC ha sido descrita en los informes que se remontan a finales de 1800, su descripción completa apareció hasta la década de 1960 cuando Berdon et al. (1964), y más tarde Mizrah, Barlow, Berdon, Blanc, y Silverman (1965), publicaron caracterizaciones completas de NEC que incluían los resultados clínicos y radiológicos. Actualmente una multitud de estudios identifican y describen los factores de riesgo asociados con NEC (3).

En 1978, Bell MJ clasificó la NEC en tres etapas clínicas: etapa I, sospecha; etapa II, definida; y la etapa III, avanzada. El manejo clínico se sugirió que debía basarse en la etapa de la enfermedad. Para los pacientes en estadio I, la alimentación se suspendía y se administraba líquidos intravenosos, además de sonda nasogástrica para disminuir la distensión abdominal, también se administraba antibióticos y los neonatos

quedaban en observación. Se investigaron otras causas para el deterioro general de la situación clínica. Los pacientes en estadio II fueron tratados de la misma manera pero no se observaron más de cerca por el progreso de la enfermedad. La intervención quirúrgica se llevó a cabo en pacientes en estadio III (1).

Walsh y Kliegman en 1986 modificaron los criterios de Bell para incluir signos sistémicos, intestinales y radiográficos y sugerir el tratamiento basado en el escenario y la gravedad de la enfermedad. Neonatos con signos y síntomas clínicos sugestivos pero sin radiografías diagnósticas se clasifican en el estadio I (sospechoso NEC). Los neonatos con enfermedad en estadio II (definida ECN) producen radiografías abdominales diagnósticas (neumatosis intestinal) y son levemente enfermos (estadio IIA) o moderadamente enfermos (estadio IIB con acidosis, trombocitopenia y ascitis). Los neonatos con enfermedad en estadio III (ECN avanzado) son críticos con la inminente (estadio IIIA) o comprobada (fase III B) perforación intestinal (5).

2.2. BASES TEÓRICAS

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

2.2.1 Definición

La NEC es la urgencia vital digestiva más frecuente en el período neonatal. Se caracteriza por diversos grados de necrosis de la mucosa o de la pared intestinal. Su causa es desconocida pero parece ser multifactorial (16).

2.2.2 Epidemiología

La incidencia reportada de NEC es de uno por 1,000 nacidos vivos. Afecta predominantemente al prematuro con muy bajo peso y solamente el 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o casi a término. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, ya que más del 85% de los casos de NEC tienen menos de 32 semanas de gestación; ocurre en el 11-15% de los que pesan menos de 1,000 g y en el 4-5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 g. Varios investigadores reportan que existe variación en la incidencia de la NEC entre diferentes países y en un mismo país debido a las características de la población, diferencias en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de probióticos (17,18,19,20).

2.2.3 Factores de riesgo

En el neonato pretérmino, se reportan como factores de riesgo de NEC la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), la inmadurez intestinal, la disbiosis (alteración de la microbiota), la sepsis, el tipo de alimentación y la isquemia. Mientras que en los neonatos de término que desarrollan NEC se reportan la hipoxia-isquemia, asfixia, enfermedad cardíaca congénita, hipotensión y sepsis (17,18,19,20).

Factores genéticos. Los factores genéticos contribuyen en la patogenia de la NEC. Algunas mutaciones aumentan el riesgo, en particular, la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, que es esencial para preservar la función de la barrera intestinal. Otras alteraciones reportadas

son el polimorfismo de los receptores toll-like y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (FNkB1) y FNkBIA (19,20).

Retraso del crecimiento intrauterino. Los prematuros con RCIU son considerados de riesgo para desarrollar NEC, especialmente cuando tienen un Doppler antenatal (de aorta o arteria umbilical) con flujo mesentérico al final de la diástole ausente o reverso. Sin embargo, estudios recientes que han examinado esta asociación reportan resultados inconsistentes. Un metaanálisis que compara la incidencia de NEC en neonatos pretérmino con RCIU con los que no tuvieron, reporta que la incidencia fue al menos 2.5 veces mayor en prematuros con RCIU (17,18,19,20).

Inmadurez intestinal. El más consistente e importante factor de riesgo de NEC es la inmadurez intestinal. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de NEC debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, merma de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. En el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped (barrera física) y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) están alteradas. La permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia bacteriana e incrementa la permeabilidad de la mucosa; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de NEC. La estrecha unión entre las células epiteliales del tracto

gastrointestinal sirve como barrera protectora, por lo que cualquier alteración o disrupción de esta barrera aumenta la permeabilidad intestinal a la alimentación enteral y microbiota (17,18,19,20).

Muchas de las limitaciones de la estructura y función de la barrera intestinal relacionadas con la prematuridad contribuyen al desarrollo de NEC. Se han identificado varios receptores toll-like (TLR2, TLR4, TLR9) en la superficie del epitelio intestinal, los cuales son importantes componentes del sistema inmune innato del intestino, cuya principal función es mantener la integridad de la barrera intestinal, reparar el tejido dañado e identificar patógenos en la luz del intestino. La activación de la señal del receptor TLR4 humano juega un papel crucial en el desarrollo de la NEC; los efectos de la respuesta mediada por este receptor incluyen la falla de la barrera intestinal, translocación bacteriana, inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica a través de la activación de mediadores proinflamatorios como las interleucinas (IL) 1, 6, 8, 18, factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, tromboxanos, radicales libres de oxígeno y el factor de necrosis tumoral (17,18,19,20).

Alimentación enteral. La alimentación enteral es el segundo factor de riesgo más importante de NEC, ya que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado; ocasionalmente ocurre en neonatos que nunca han sido alimentados. Los mecanismos propuestos por los cuales la alimentación incrementa el riesgo de NEC incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 5) activación de la respuesta inflamatoria (3).

El ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana. Como resultado, es una práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 ml/kg/día a intervalos de dos a seis horas. La relación exacta entre la alimentación enteral y la NEC es poco clara, pero se le relaciona con el tipo de leche, el volumen y la rapidez de incremento de ésta. La alimentación con fórmula aumenta el riesgo de NEC, mientras que la leche materna lo disminuye. Se ha demostrado que la fórmula para prematuros modifica la microbiota del tracto gastrointestinal, y es aceptada la hipótesis de que la alimentación enteral (substrato) en presencia de colonización intestinal por bacterias patógenas provoca una acentuada respuesta inflamatoria en las células del epitelio intestinal inmaduro, lo que inicia la patogénesis de la NEC (17,18,19,20).

El tiempo óptimo de inicio y progresión de la alimentación enteral permanece como un área con falta de fuerte evidencia científica, lo que resulta en la gran variedad de protocolos de alimentación que existen en diferentes unidades neonatales. Sisk y colaboradores afirman que el inicio temprano de la alimentación enteral (1-4 días) disminuye el riesgo de NEC, lo que se corrobora en un reciente trabajo realizado por Kirstman. Mientras que Morgan y su grupo, en una revisión Cochrane de cinco estudios aleatorizados controlados (600 prematuros con peso < 1,500 g) reportan que no existe evidencia de que el inicio temprano (< 4 días) o el retraso en el progreso de la alimentación enteral (> 5-7 días) aumenten el riesgo de NEC (RR 0.89, 95% IC, 0.58-1.37), pero al aumentar la duración de la

nutrición parenteral total (NPT) incrementa el riesgo de complicaciones metabólicas y sepsis. En un metaanálisis reciente de cuatro estudios aleatorizados controlados (496 neonatos < 32 semanas, peso < 1,500 g) que comparan el incremento lento de la alimentación enteral (10-20 ml/kg/día) versus rápido (25-35 ml/kg/día) no se encontró diferencia significativa en la incidencia de NEC (RR 0.91, 95% IC, 0.47-1.75). En resumen, la alimentación temprana y el avance rápido de la alimentación no se asocian con incremento del riesgo de NEC y resultan en disminución del tiempo en lograr una alimentación enteral completa y menor estancia hospitalaria (3).

Microbiota intestinal. Otro factor de riesgo importante es la microbiota intestinal. El hecho de que la NEC típicamente se desarrolle después de una extensa colonización del tracto gastrointestinal y que la terapia probiótica pueda prevenir el desarrollo de esta enfermedad soporta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. Se ha demostrado que la colonización de la sonda de alimentación contribuye al desarrollo de NEC; las bacterias comúnmente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Clostridium sp.* Aunque se han aislado otras bacterias de los géneros *Fusobacterium*, *Bacteroides* y *Firmicutes* (*Clostridium conglomerado* o *perfringens*), éstas son menos frecuentes. Cabe señalar que la mayoría de los casos de NEC están asociados con más de un microorganismo patógeno. Por otra parte, se reporta que la sepsis nosocomial es un factor de riesgo para NEC, ya que en el 30% de los casos los hemocultivos son positivos a bacterias Gram negativas o

Gram positivas. Varios investigadores afirman que el uso prolongado de antibióticos empíricos y los inhibidores de la acidez gástrica (ranitidina, omeprazol) alteran la microbiota y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas que predispone al desarrollo de NEC (17,18,19,20).

Isquemia. La isquemia intestinal debida a hipoxiaisquemia se reporta como factor de riesgo importante de NEC en los casos de aparición temprana en neonatos de término y cercanos al término. El desarrollo de NEC en el neonato se ha asociado con factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica selectiva, como ocurre en las cardiopatías congénitas, persistencia del conducto arterioso (PCA) hemodinámicamente inestable, administración de indometacina o ibuprofeno y exsanguineotransfusión. A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 (ET1); cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular (17,18,19,20).

En un reciente estudio se reporta que durante el tratamiento de la PCA con indometacina e ibuprofeno, la alimentación enteral mínima no aumenta el riesgo de NEC y disminuye el tiempo en que se logra la alimentación enteral completa. En una revisión Cochrane que compara el ibuprofeno con la indometacina en el tratamiento de la PCA, se concluye que el ibuprofeno se asoció con NEC con menor frecuencia que la indometacina. Aunque la administración de ibuprofeno no disminuye el flujo sanguíneo mesentérico,

produce alteraciones en la permeabilidad gastrointestinal y puede ocasionar perforación intestinal (3).

Transfusión de paquete globular. La transfusión de paquete globular (PG) aumenta el riesgo de NEC cuando se administra a neonatos pretérmino que reciben alimentación enteral. En su metaanálisis de 11 estudios retrospectivos, Mohamed y Shah reportan la asociación de la transfusión de PG con NEC. Uno de los estudios incluidos afirma que el 56% de los casos de NEC ocurrieron 48 horas después de la transfusión de PG (rango: 36-72 horas), y al suspender la alimentación enteral durante la transfusión, la incidencia de NEC disminuyó de 5.3 a 1.3% (3).

2.2.4 Patogenia

La NEC es una enfermedad inflamatoria severa del intestino que afecta comúnmente al íleo y colon. Su patogénesis es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la interacción de inmadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune, sobrerreacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos), lo que ocasiona disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), FAP y gran cantidad de bacterias a la submucosa, lo que desencadena la liberación de varios mediadores proinflamatorios

(FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos, tromboxanos) que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o grueso y disfunción microcirculatoria con liberación de ET1, lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis (3,21).

2.2.5 Clasificación

En el año de 1978, Bell y colaboradores clasificaron la NEC en tres estadios basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente, Walsh y Kliegman realizaron la modificación de estos criterios y subdividieron cada estadio en A o B de acuerdo con los signos clínicos, radiológicos y las estrategias terapéuticas (Cuadro 1) (1,5).

2.2.6 Cuadro clínico

La NEC se observa predominantemente en prematuros menores de 32 semanas y/o con peso menor de 1,500 g. La presentación clínica de la NEC puede variar de signos no específicos que progresan insidiosamente por varios días a un inicio fulminante en pocas horas con signos gastrointestinales, disfunción multiorgánica y choque. La edad de inicio de los síntomas es inversamente proporcional con la edad gestacional. La mayoría de los casos de NEC (> 95%) se desarrollan después de que inicia la alimentación enteral, habitualmente en la segunda semana de vida (8-10 días), cuando reciben un aporte enteral de 100-120 ml/kg/día, aunque en neonatos pretérmino < 28 semanas, el cuadro clínico inicial ocurre más tarde, con edad media de 21 días (17,18,19,20).

En los estadios iniciales, los neonatos con NEC pueden presentar inestabilidad térmica, letargia, apnea, bradicardia y signos gastrointestinales como aumento de residuos gástricos, distensión abdominal, vómito biliar y sangre visible u oculta en heces; muchos de estos signos no son específicos y pueden observarse en otras enfermedades como la sepsis con íleo secundario. La progresión a NEC ocasiona distensión abdominal importante con asas intestinales visibles o palpables, aumento de sensibilidad a la palpación, edema o eritema de la pared, equimosis y ascitis. Una pequeña proporción presenta masa abdominal palpable y/o persistencia de datos de obstrucción intestinal. Adicionalmente a estos signos gastrointestinales, se observan otros de deterioro clínico, que incluyen inestabilidad térmica, hipovolemia, taquicardia y dificultad respiratoria moderada; en los casos más severos encontramos datos de respuesta inflamatoria sistémica con hipotensión que requiere de manejo inotrópico, falla respiratoria que requiere incremento del manejo ventilatorio, coagulopatía y falla renal (19,20).

2.2.7 Laboratorio

Hasta el presente no hay marcadores bioquímicos específicos de la NEC. Entre los hallazgos podemos observar anemia, aumento o disminución de los leucocitos, trombocitopenia (la disminución rápida es un signo de progresión o mal pronóstico) y PCR positiva (la persistencia o incremento puede ser un signo de progresión). Otras alteraciones reportadas son la disminución de los monocitos (dato de progresión o mal pronóstico) y la aparición temprana y persistente de eosinofilia (predictor de mal pronóstico)

durante la convalecencia). También podemos observar hipo- o hiperglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica y anormalidades de las pruebas de coagulación (TP, TPT, fibrinógeno) (17,18,19).

2.2.8 Biomarcadores

Los marcadores específicos intestinales que se han investigado incluyen los ácidos grasos ligados a proteínas (I-FABP), claudin 3 (en orina) y calprotectina (en heces). Se reportan niveles elevados del ratio creatinina-I-FABP en pacientes con NEC estadios II-III de Bell, que correlacionan con la severidad de la enfermedad. Recientemente, otros investigadores reportan niveles elevados de otro biomarcador llamado S100 mieloide ligado a proteína (S100 A8/A9) en individuos que necesitaron cirugía. Sin embargo, no han demostrado utilidad para identificar signos tempranos de daño intestinal antes de que se produzca la liberación desregulada de la cascada de la inflamación, y hasta la fecha ninguno ha mostrado evidencia científica clara para reducir la morbilidad y mortalidad en la NEC. Se han investigado otros marcadores no específicos, como la proteína C reactiva, procalcitonina, IL-6, IL-8 y neutrófilos CD64 para la detección temprana, pero la mayoría de éstos no pueden diferenciar la NEC de otras condiciones infecciosas o inflamatorias (3,20,22).

2.2.9 Radiografía abdominal y ultrasonido

El diagnóstico de NEC se realiza al observar signos radiológicos de neumosis intestinal, gas en vena porta o asa intestinal fija. Si la enfermedad progresa, podemos también encontrar ascitis y

neumoperitoneo. Este último hallazgo no es específico de NEC, ya que también puede observarse en neonatos con perforación intestinal espontánea. En el 50% de los neonatos con NEC que requieren cirugía, no observamos aire libre subdiafragmático en la radiografía de abdomen, pero podemos observar líquido libre en el ultrasonido (17,18).

El ultrasonido abdominal ha comenzado a ser un estudio adicional; en estadios tempranos, pueden observarse puntos ecogénicos y ecogenicidad densa granular. En un reciente reporte de 44 neonatos con NEC, se realizaron 55 estudios de ultrasonido que se correlacionaron con las imágenes radiológicas y los resultados clínicos. Los hallazgos de colección focal de líquido, líquido libre ecogénico, incremento de la densidad ecogénica de la pared intestinal y aumento del espesor de la pared intestinal fueron estadísticamente significativos en predecir resultados desfavorables (18).

2.2.10 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los signos típicos de la NEC clásica en el pretérmino inician en la segunda semana de vida e incluyen datos de intolerancia alimentaria, distensión abdominal importante, sangre en heces, signos sistémicos y hallazgos en la radiografía de abdomen de pneumatosis intestinal, gas en vena porta o ambos¹. Hay varias condiciones que producen un cuadro semejante a la NEC, entre las que encontramos al íleo secundario a sepsis y la perforación intestinal espontánea o secundaria a medicamentos (ibuprofeno, dexametasona e hidrocortisona) (18,22).

2.2.11 Tratamiento

El tratamiento de la NEC depende de la severidad de la enfermedad. En los dos primeros estadios de NEC, el tratamiento médico inicial involucra el cese inmediato de la alimentación enteral y el empleo de NPT, descompresión del abdomen mediante sonda orogástrica y antibióticos parenterales de amplio espectro. La cobertura antimicrobiana debe incluir especies entéricas aerobias y anaerobias; puede ser la combinación de ampicilina o vancomicina –para cubrir gérmenes Gram positivos– con un aminoglucósido como la gentamicina o cefotaxima –para cubrir Gram negativos– y metronidazol en caso de perforación intestinal para anaerobios. Posteriormente, los antibióticos pueden ser modificados adecuadamente con base en los resultados de los cultivos (3).

En el estadio de sospecha de NEC, se sugiere una breve interrupción de la alimentación enteral (dos días), monitoreo radiológico abdominal, BHC, plaquetas, PCR cada 48 horas, tomar hemocultivo e iniciar un curso breve de antibióticos (tres días). Cuando se confirma el diagnóstico (estadio II), se debe suspender la alimentación enteral por 5-7 días, realizar monitoreo radiográfico abdominal cada 12-24 horas e índices de sepsis cada 24 horas, tomar hemocultivo e iniciar doble esquema antibiótico administrado IV por 7-10 días. En los casos que requieren cirugía, se recomienda ayuno por 7-10 días, descompresión del abdomen con sondaje orogástrico y tratamiento con una combinación de dos o tres antibióticos IV por 10-14 días, así como soporte respiratorio y vasopresor (17,18,19,20).

Manejo quirúrgico. Un 20-40% de los neonatos con NEC requiere cirugía. Se precisa tratamiento quirúrgico cuando hay fuerte sospecha de

perforación intestinal o ésta se confirma. Existe controversia en relación con el procedimiento quirúrgico primario que debe realizarse. Un largo estudio multicéntrico que compara el uso de drenaje peritoneal versus laparotomía exploradora falló en demostrar ventaja de un procedimiento sobre otro y concluyó que el riesgo de mortalidad es más elevado con el drenaje peritoneal. El procedimiento quirúrgico puede variar dependiendo de los hallazgos quirúrgicos de la NEC: si la lesión es focal, multifocal o panintestinal; si es focal y el neonato está estable, sólo requiere resección y anastomosis término-terminal; si es multifocal, enterostomía proximal; cuando es panintestinal, se debe realizar yeyunostomía proximal (23).

Manejo nutricional. El manejo nutricional de los neonatos post-NEC puede ser complejo y depende de la severidad de la enfermedad, los procedimientos quirúrgicos utilizados y complicaciones. En pacientes con NEC, una NPT prolongada es muchas veces necesaria para optimizar la nutrición del neonato pretérmino mientras el tracto gastrointestinal se recupera y retorna a su funcionamiento normal. En relación con el manejo con NPT, hay que hacer varias consideraciones: durante la fase inicial postoperatoria, los requerimientos energéticos aumentan 10-15%; hay que realizar monitorización continua y estrecha del balance de líquidos, el aporte de nutrientes y electrolitos séricos debido a las pérdidas gastrointestinales; se recomienda el uso de grasas endovenosas con ácidos grasos omega 3 para ayudar a la recuperación del proceso inflamatorio, particularmente si el sujeto presenta sepsis y/o colestasis por NPT prolongada (17).

Al reiniciar la vía enteral en los casos no quirúrgicos, se recomienda de preferencia utilizar leche materna (LM) o fórmula para prematuros, con incremento gradual de 10-35 ml/kg/día. En los casos de NEC que hayan requerido cirugía, hay que tomar en cuenta el tipo de procedimiento quirúrgico utilizado. Si no se realizó resección intestinal amplia y sólo se efectuó anastomosis término-terminal, se aconseja iniciar con LM o fórmula para prematuros; pero si hubo ayuno prolongado y resección intestinal, se sugiere iniciar una fórmula semielemental (Alfare, Pregestimil, Alimentum) Si al incrementar la LM o fórmula para prematuros el neonato presenta distensión abdominal y/o vómitos, debemos realizar RX de abdomen para descartar obstrucción por bridas o estenosis intestinal que requiera una segunda intervención quirúrgica; en estos casos, al reiniciar la vía enteral debemos hacerlo con una fórmula semielemental (3).

2.2.12 Complicaciones

Las complicaciones asociadas con NEC incluyen perforación intestinal, peritonitis, sepsis, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, NEC recurrente en el 4-10% de los casos, detención del crecimiento y desnutrición extrauterina (3).

Complicaciones quirúrgicas. Como complicaciones comunes se reportan el prolapso o retracción de la estoma, que ocurre en el 50% de los neonatos que sobreviven y a veces requieren nueva intervención quirúrgica. En el postoperatorio inmediato ocurren pérdidas gastrointestinales a través de la estoma que causan deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico. En algunos casos de NEC severa, pueden requerirse varias intervenciones

quirúrgicas para remover todas las áreas de necrosis y reanastomosar el intestino resecado, lo que puede ocasionar estenosis intestinal, que habitualmente ocurre en los primeros meses después del procedimiento inicial, pero puede observarse años más tarde. El síndrome de malabsorción intestinal es la secuela más común en casos de NEC; se observa en el 25% de los sobrevivientes y puede ser anatómico (secundario a resección ileal) o funcional en el 50% de los casos (23).

Otras complicaciones reportadas son la colestasis y falla hepática por empleo de NPT prolongada (17).

2.2.13 Pronóstico

En neonatos con NEC se reporta una mortalidad elevada. La mortalidad varía de 20 a 50% dependiendo de la edad gestacional del neonato, la severidad de la enfermedad y la necesidad de cirugía. El riesgo de muerte aumenta a menor peso y edad gestacional al nacer. Como datos clínicos de mal pronóstico se reportan la hipotensión con necesidad de empleo de aminas y el uso de ventilación mecánica. En estudios de neuroimagen realizados en prematuros con NEC, podemos observar alteraciones en la sustancia blanca del cerebro. Recientemente, se afirma que la NEC afecta la mielinización de la región más rostral y central del cerebro inmaduro, lo que resulta en retraso de la conducción neural (3).

Las secuelas neurológicas se observan con mayor frecuencia en neonatos con NEC que requieren cirugía. A los que se les efectuó laparotomía tuvieron un mejor neurodesarrollo a los 18 meses de edad que a los que se les realizó drenaje peritoneal. Los recién nacidos con NEC presentan

parálisis cerebral en un 20%, trastornos cognoscitivos en el 36% y trastornos del neurodesarrollo en el 35% (3).

2.2.14 Prevención

Debido a que la NEC es la más común emergencia gastrointestinal, hasta la fecha se han realizado múltiples trabajos de investigación sobre estrategias preventivas antenatales y postnatales (3).

Leche materna. Existe un consenso general de que el empleo de leche materna (LM) es una de las estrategias más efectivas para prevenir el desarrollo de NEC, ya que contiene factores inmunológicos (IgA, células inmunes, lactoferrina, prebióticos probióticos, etc.). En el estudio centinela realizado por Lucas en 1990, reporta que la LM disminuye el riesgo de NEC de seis a 10 veces. Sisk y colaboradores, en una investigación prospectiva realizada en MBPN, encontraron que un 10% de los que recibieron LM con aporte <50% desarrollaron NEC, mientras que solamente el 3% de quienes tomaron más del 50% de LM desarrolló esta patología (17).

Alimentación enteral estandarizada. El empleo de un protocolo de alimentación estandarizado disminuye la incidencia de NEC en 50 a 87%, según reportan Patole y colegas en un metaanálisis. Se revisaron seis estudios realizados de 1978 a 2003 con gran variación en los programas de alimentación enteral; sin embargo, la estandarización de la alimentación en todas las unidades neonatales disminuyó significativamente la incidencia de NEC. La mayoría de los protocolos de alimentación asociados con disminución en la incidencia de NEC han utilizado incrementos de la vía enteral ≤ 20 mL/kg/día (3).

Probióticos. Varios metaanálisis demuestran el efecto preventivo de los probióticos en la NEC; sin embargo, existen varias limitaciones de estos estudios, por ejemplo: el peso y edad gestacional de los prematuros es muy variable, hay diferencias en el tipo de microorganismos utilizados, la dosis y tiempo de administración. Por estos motivos, su uso rutinario no ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos (3,24).

Inmunonutrientes. Se han investigado varios inmunonutrientes, entre los que encontramos la arginina, L-citrulina, glutamina y cisteína, pero hasta la fecha ninguno de ellos ha mostrado un beneficio significativo para prevenir la NEC. En un reciente metaanálisis de cinco estudios (900 prematuros < 32 semanas), se señala que la suplementación de n-3 LCPUFAs (DHA, AA) se asocia con tendencia a disminuir el riesgo de NEC (3).

Prebióticos. El metaanálisis reporta que el empleo de prebióticos (GOS, FOS, inulina, lactulosa) no previene el desarrollo de NEC (24).

Kim señala que con las medidas preventivas adecuadas podemos disminuir significativamente la incidencia de NEC en el pretérmino con MBPN, y para lograrlo debemos combinar varias estrategias de prevención. Las acciones necesarias para tratar de llevar a cero la incidencia de NEC son: 1) utilizar un protocolo de alimentación estandarizado, 2) lactancia materna exclusiva, 3) minimizar la exposición a antibióticos y antiácidos (alteran la microbiota intestinal y favorecen el crecimiento de bacterias patógenas) y 4) empleo de probióticos combinados, si las medidas anteriores no disminuyen la incidencia (3).

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- **Enterocolitis necrotizante:** Es una enfermedad adquirida que se presenta casi exclusivamente en neonatos de bajo peso que han experimentado estrés; desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por una necrosis de la mucosa o de todas las capas del intestino. Se diagnostica mediante los criterios de Bell (1).
- **Recién nacido prematuro:** Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000g a menos de 2,500g (16).
- **Recién nacido a término:** Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 g o más (16).
- **Bajo peso al nacer:** Según la OMS, se da cuando un niño pesa menos de 2500 g al nacer, esta medición debe realizarse al momento de nacer o dentro de las primeras horas de vida, antes de que la significativa pérdida postnatal haya ocurrido (25).
- **Alimentación enteral precoz:** La alimentación enteral es una técnica de soporte nutricional que consiste en administrar los nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal mediante sonda durante las primeras 24–48h de vida (26).
- **Eventos hipóxico-isquémicos:** Que conllevan alteraciones en la perfusión y oxigenación intestinal, los cuales se pueden presentar en una gran variedad de cuadros clínicos como insuficiencia placentaria, retardo del crecimiento intrauterino, cardiopatías, shock, eventos tromboembólicos, espasmos arteriales, ductus arterioso, policitemia o síndrome de hiperviscosidad (16).
- **Drogas vasoactivas:** las drogas con efecto vasoactivo son aquellas que por medio de diversos mecanismos ensanchan (vasodilatación) o estrechan (vasoconstricción) el lumen de los vasos sanguíneos (2).

- **Transfusión sanguínea:** Una transfusión sanguínea es la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor) (27).
- **Cateterismo umbilical:** La instalación de catéteres intravasculares es el procedimiento invasivo más frecuente en las UCIN ya que la terapia endovenosa juega un rol fundamental en el cuidado del Recién Nacido (RN) enfermo, de término o pretérmino. Dentro de los métodos de acceso al intravascular en el RN se incluye catéter umbilical arterial o venoso (27).
- **Inestabilidad hemodinámica:** es un estado fisiológico en el que el sistema circulatorio no es capaz de proporcionar una adecuada perfusión a los tejidos. Se produce como consecuencia de alteraciones variables en los mecanismos que mantienen la homeostasia hemodinámica, frecuencia y ritmo cardiaco, contractibilidad cardiaca, volumen circulatorio, tono vascular. Se manifiesta clínicamente como alteraciones en el nivel de conciencia, frecuencia cardiaca (bradicardia, taquicardia), presión arterial (hipotensión), pulsos, temperatura, oximetría, flujo urinario, y otros que son producto de la reducción de la perfusión central y/o periférica (28).
- **Patógenos entéricos:** Las bacterias entéricas o enterobacterias son microorganismos que habitan, generalmente, en el intestino, pudiendo causar enfermedades en algunos casos. Las bacterias entéricas más importantes que suelen provocar enfermedades pertenecen al género de las Salmonellas, las Escherichias y las bacterias del género Campylobacter (2).

CAPÍTULO III

3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES:

3.1 HIPÓTESIS

3.1.1 Hipótesis explicativa

- La prematuridad, el bajo peso al nacer, la alimentación enteral temprana, eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas, las transfusiones sanguíneas, la inestabilidad hemodinámica, el cateterismo umbilical y los patógenos entéricos son factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.

3.1.2 Hipótesis nula

- La prematuridad, el bajo peso al nacer, la alimentación enteral temprana, eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas, las transfusiones sanguíneas, la inestabilidad hemodinámica, el cateterismo umbilical y los patógenos entéricos no son factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.

3.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes:

- Neonatos prematuros, neonatos a término, bajo peso al nacer, alimentación enteral temprana, eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas, las transfusiones sanguíneas, la inestabilidad hemodinámica, el cateterismo umbilical y los patógenos entéricos.

Variable dependiente:

- Enterocolitis Necrotizante.

3.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES		TIPO	ESCALA	INDICADOR
DEPENDIENTE	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
INDEPENDIENTES	Neonatos prematuros	Cualitativa de intervalo	Razón	28 sem. a < 37 sem.
	Neonatos a término	Cualitativa de intervalo	Razón	37 sem. a < 42 sem.
	Bajo peso al nacer	Cualitativa de intervalo	Razón	Menor de 1500 g
				De 1500 g a <2500g
				De 2500 g a más
	Alimentación enteral precoz	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Eventos hipóxico- isquémicos	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Exposición a drogas vasoactivas	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Transfusiones sanguíneas	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Inestabilidad hemodinámica	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Cateterismo umbilical	Cualitativa	Nominal	Sí
				No
	Patógenos entéricos	Cualitativa	Nominal	Sí
No				

3.4 CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LAS

VARIABLES

A continuación, se delimitarán los parámetros y consideraciones específicas tomadas en cuenta para establecer la presencia o ausencia de exposición a las variables planteadas en el grupo de estudio.

VARIABLES:

Enterocolitis Necrotizante en neonatos

Se considerará la presencia de NEC sobre la base de signos radiológicos positivos: pacientes con diagnóstico de NEC estadio II y III (Escala de Bell) considerado en la historia clínica. Se considerará el inicio de la enfermedad en función del cambio de la condición clínica con síntomas clásicamente descritos (Gastrointestinales: distensión abdominal, intolerancia a la alimentación, residuo gástrico. Sistémicos: distermia, bradicardia, apneas, letargo.) que corresponde a NEC sospechada (etapa I de la clasificación de Bell).

Neonatos prematuros:

Se registrará la edad gestacional en semanas y días de 28 sem. a < 37 sem.

Neonatos a término:

Se registrará la edad gestacional en semanas y días 37 sem. a < 42 sem.

Peso de nacimiento:

Se registrará el peso al nacimiento en gramos. Se ha considerado tres subvariables (categorías): peso al nacer menor a 1500g, peso al nacer de 1500g a menos de 2500g y peso al nacer mayor a 2500g.

Alimentación enteral precoz

La presencia de esta variable será definida por el registro en la historia clínica de alimentación enteral con fórmula láctea o con leche materna dentro de las 24-48 primeras horas de vida.

Eventos hipóxico-isquémicos

Su definición se realizará por la verificación en la historia clínica de los siguientes diagnósticos médicos (previo al inicio de la enfermedad): sufrimiento fetal, RCIU, asfixia perinatal, depresión al nacer, apnea del recién nacido, anemia neonatal, síndrome de distrés respiratorio, neumonía, cardiopstía congénita, conducto arterioso persistente, insuficiencia cardiaca, enfermedad por membrana hialina, displasia broncopulmonar.

Exposición a drogas vasoactivas

Se considera la presencia de esta variable si se verifica en la historia clínica materna o perinatal antecedente de consumo de cocaína o morfina por parte de la madre durante la gestación, y/o el registro de administración de norepinefrina, epinefrina, fenilefrina, dopamina, dobutamina al recién nacido.

Trasfusiones sanguíneas:

La presencia de esta variable está definida por el registro en la historia clínica de transfusión de concentrado de hematíes (paquetes globulares) dentro de las 48 horas previas al inicio de la enfermedad.

Inestabilidad hemodinámica

Se verificará su presencia con el registro en la historia clínica de hipotensión y/o bradicardia más signos de hipoperfusión (cianosis, llenado capilar lento, entre otros.) previo al inicio de la enfermedad.

Cateterismo umbilical

Esta variable estará definida por el registro en la historia clínica de la colocación de catéter umbilical arterial y/o venoso al recién nacido, previo al inicio de la enfermedad.

Patógenos entéricos

Esta variable estará definida por el registro en la historia clínica de cultivos de sangre, heces o líquido peritoneal, positiva para E. Coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Salmonella, S. Epidermidis, Clostridium. Se verificará que la toma de muestra para dichos cultivos fue previo o durante el curso de la enfermedad.

CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1 TÉCNICA DE MUESTREO

4.1.1 Población:

- Total de neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.

4.1.2 Muestra:

- No probabilística, 176 neonatos que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Neonato de parto vaginal o cesárea hospitalizado en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.
- Recién nacido de sexo masculino o femenino.
- Recién nacido con una edad gestacional menor a 42 semanas.

Criterios de exclusión

- Recién nacido con historia clínica incompleta.
- Recién nacido con malformaciones congénitas.
- Recién nacido transferido a otras instituciones.

4.2 TÉCNICA DE EXPERIMENTACIÓN

4.2.1 Diseño Metodológico

- El diseño de estudio es de tipo descriptivo-analítico.
- Transversal, porque las variables no son manipuladas y los datos se recolectarán en un momento determinado.
- Retrospectivo.

4.2.2 Unidad de Análisis:

- Neonatos con diagnóstico de enterocolitis necrotizante y sin el hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017.

4.2.3 Técnicas de Recolección de Datos:

La técnica empleada en el proceso investigativo fue la observación y los instrumentos que se utilizó fueron las historias clínicas, que nos permitieron obtener datos de los pacientes, las mismas que se encuentran en la oficina de Archivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca; otro de los instrumentos fueron las fichas de apoyo.

Se elaboró una ficha de recolección de datos en la cual se consignó lo siguiente: N° de historia clínica; diagnóstico de NEC; sexo; factores de riesgo: prematuridad, bajo peso, alimentación enteral, eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas, las transfusiones sanguíneas, la inestabilidad hemodinámica, el cateterismo umbilical y los patógenos entéricos; tipo de alimentación, estadio de Bell y tipo de parto.

4.3 TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- La presentación de la información recolectada se realizó mediante tablas y gráficos.
- Para el procesamiento y análisis de datos se usó estadística descriptiva empleando la fórmula chi cuadrado para encontrar asociación en los programas estadísticos, como SPSS y Excel.
- Esto permitió realizar las conclusiones a partir de los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos.

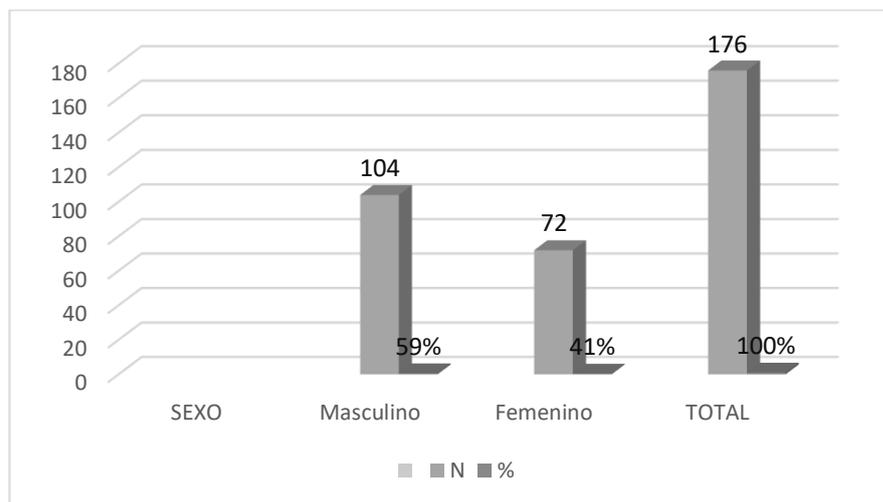
CAPÍTULO V:

5. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

Del total de pacientes de neonatos del servicio de Neonatología 1502 del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo estudiado se analizaron 176 historias clínicas cuyos resultados se muestran en los siguientes gráficos:

GRÁFICO N°1 Distribución por sexo de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

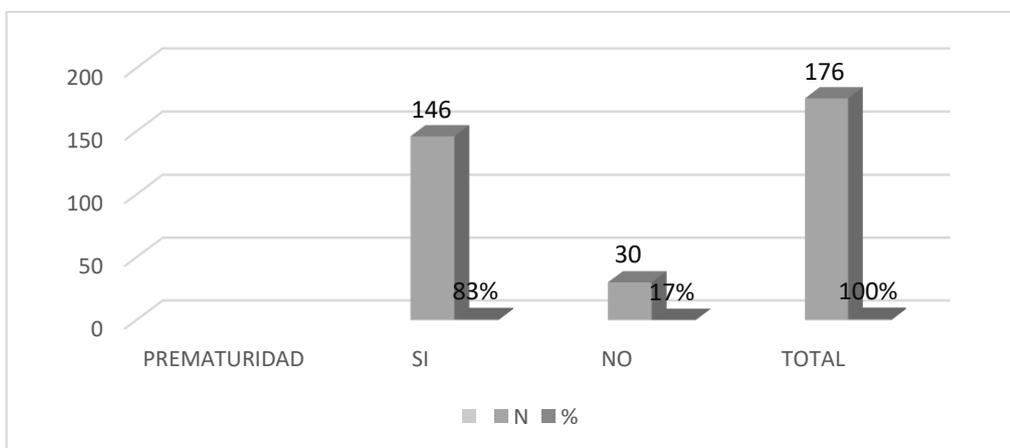


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°1, se observa que del 100% de neonatos, el 59% (104) fueron de sexo masculino y el 41% (72), de sexo femenino.

GRÁFICO N°2 Distribución por prematuridad de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

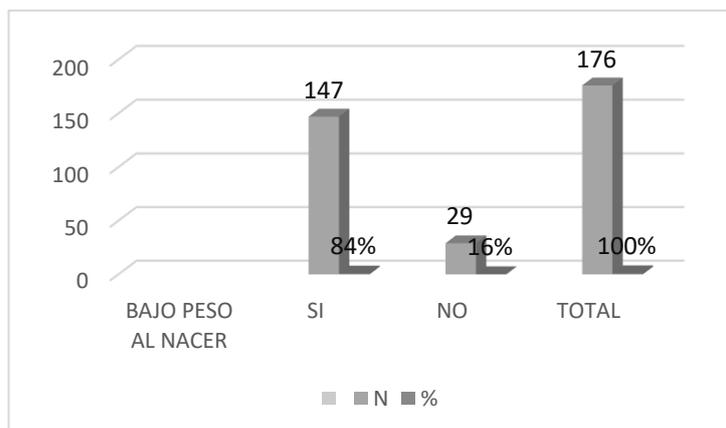


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°2, se observa que del 100% de neonatos, el 83% (146) fueron prematuros y el 17% (30), no fueron prematuros.

GRÁFICO N°3 Distribución por bajo peso al nacer de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

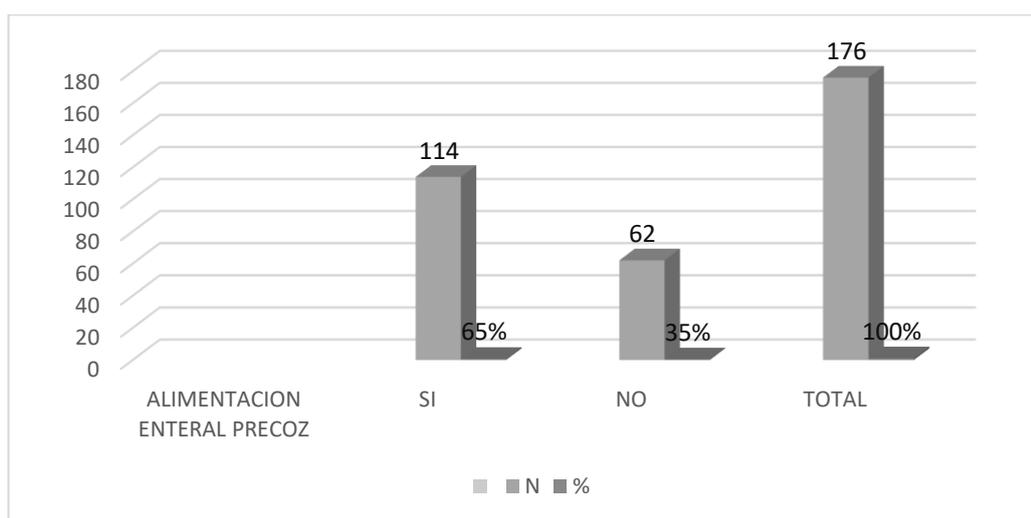


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°3, se observa que del 100% de neonatos, el 84% (147) tuvieron bajo peso al nacer y el 16% (29), fueron de peso adecuado.

GRÁFICO N°4 Distribución por alimentación enteral precoz de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

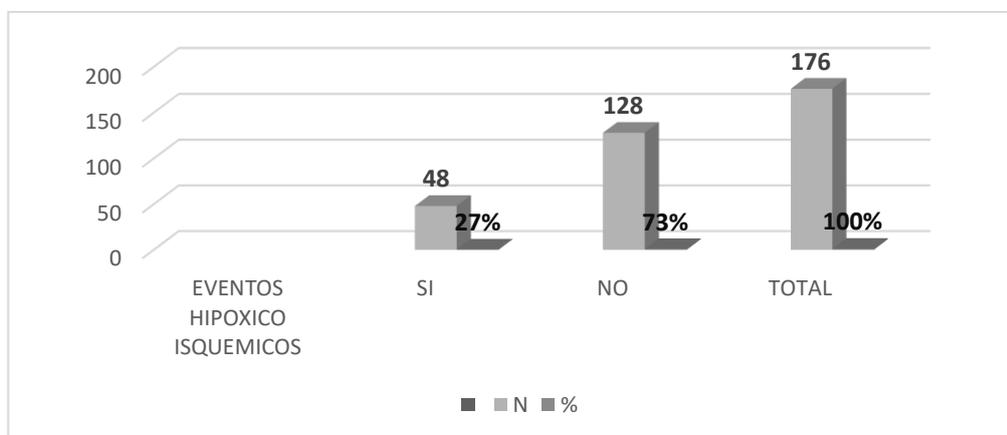


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°4, se observa que del 100% de neonatos, el 65% (114) recibieron alimentación enteral precoz y el 35% (62), de recibieron alimentación precoz tardía.

GRÁFICO N°5 Distribución por eventos hipóxico isquémicos de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

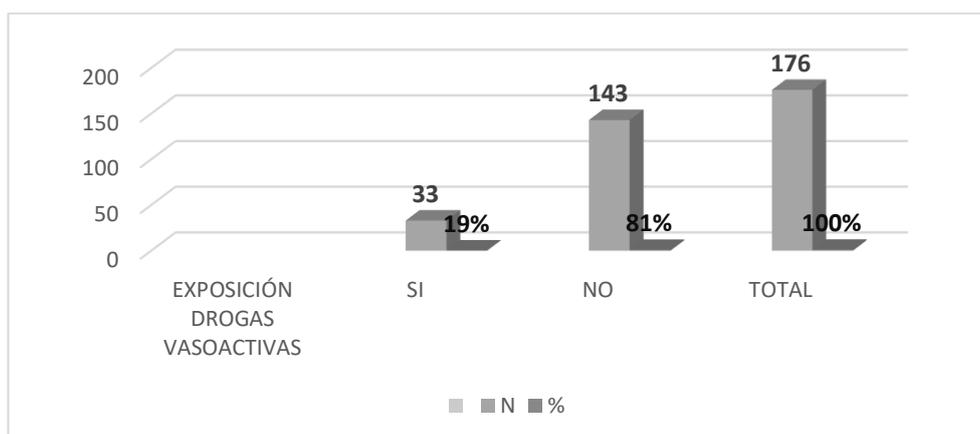


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°5, se observa que del 100% de neonatos, el 27% (48) presentaron eventos hipóxico isquémicos y el 73% (128), no los presentaron.

GRÁFICO N°6 Distribución por exposición a drogas vasoactivas de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

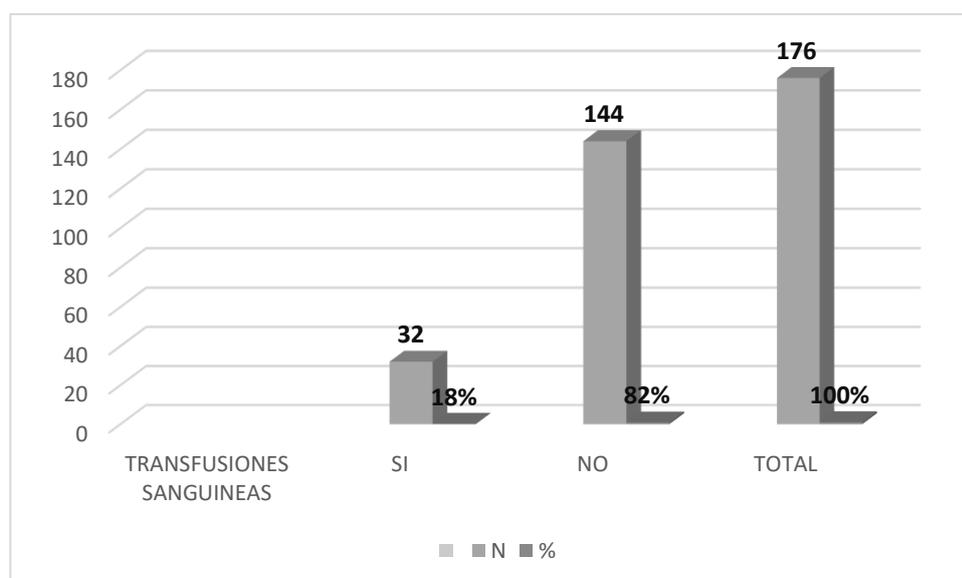


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°6, se observa que del 100% de neonatos, el 19% (33) fueron expuestos a drogas vasoactivas y el 81% (143), no fueron expuestos a estas drogas.

GRÁFICO N°7 Distribución por transfusiones sanguíneas realizadas en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

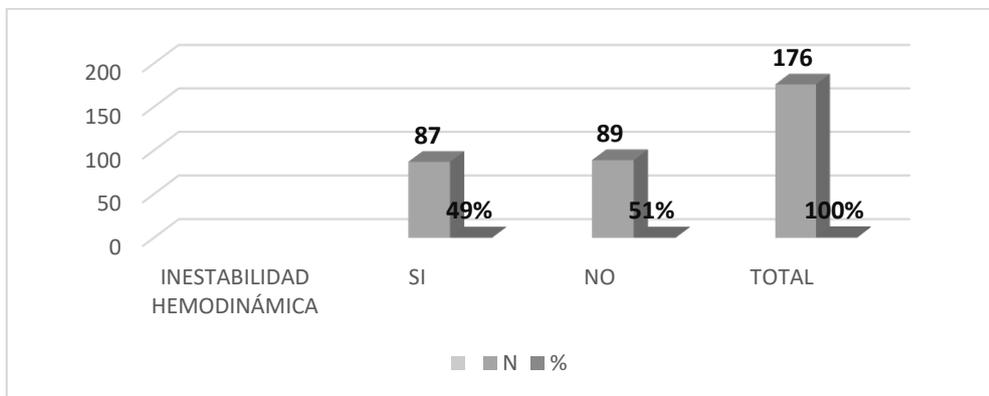


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°7, se observa que del 100% de neonatos, el 18% (32) recibieron transfusiones sanguíneas y el 82% (144), no recibieron transfusiones sanguíneas.

GRÁFICO N°8 Distribución por presentar inestabilidad hemodinámica de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

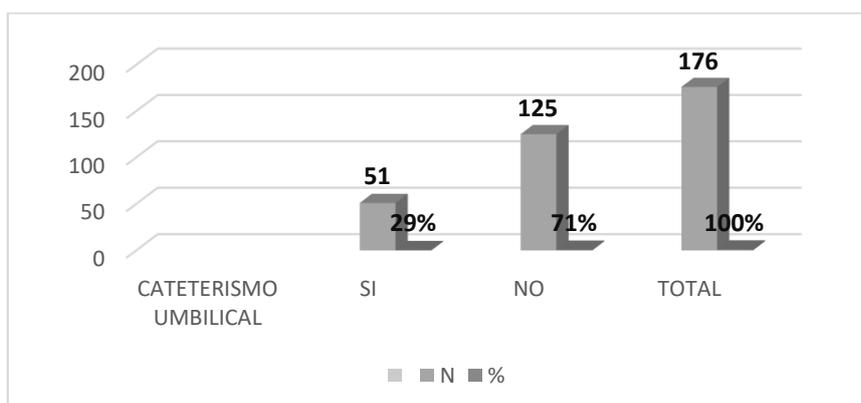


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°8, se observa que del 100% de neonatos, el 49% (87) presentaron inestabilidad hemodinámica y el 51% (89), no presentaron inestabilidad hemodinámica.

GRÁFICO N°9 Distribución por tener cateterismo umbilical de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

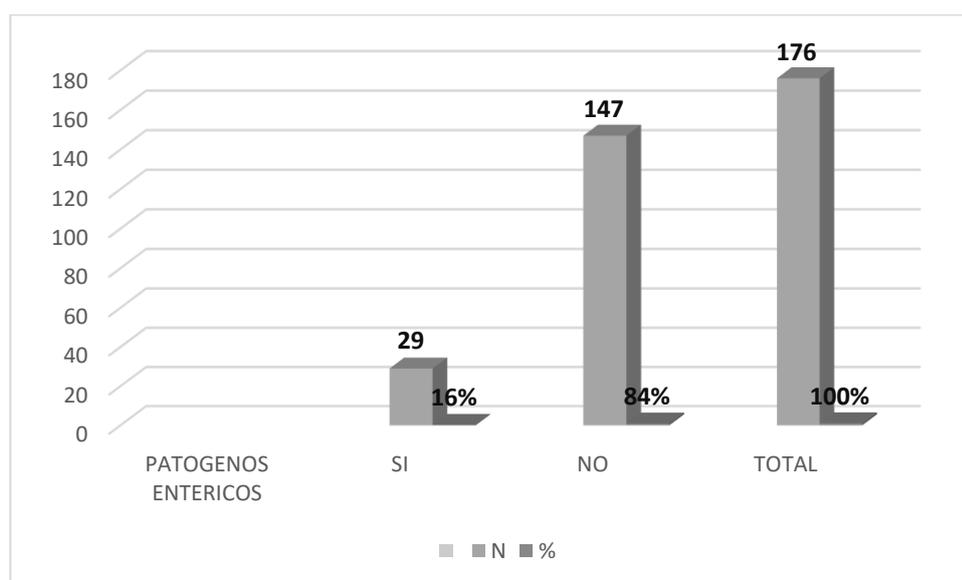


Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°9, se observa que del 100% de neonatos, el 29% (51) tuvieron cateterismo umbilical y el 71% (125), no tuvieron cateterismo umbilical.

GRÁFICO N°10 Distribución por presentar patógenos entéricos de neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017



Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En el gráfico N°10, se observa que del 100% de neonatos, el 16% (29) presentaron patógenos entéricos y el 84% (147), no presentaron patógenos entéricos.

Del total de neonatos hospitalizados en el periodo estudiado 1502 se determinó que 44 de ellos presentaron la enfermedad de enterocolitis necrotizante, por lo tanto para el cálculo de la incidencia se tiene:

$$\text{INCIDENCIA} = \frac{\text{N}^\circ \text{ PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE}}{\text{TOTAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS}} \times 100$$

$$\text{INCIDENCIA} = \frac{44}{1502} \times 100$$

$$\text{INCIDENCIA} = 2.92$$

Del total de neonatos con enterocolitis necrotizante 44, se tiene:

TABLA N°1 Distribución por sexo de los 44 neonatos con NEC en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

SEXO	N	%
M	104	59%
F	72	41%
TOTAL	176	100%

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°1 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 52% (23) fueron del sexo masculino, en tanto que el 48% (21) fueron del sexo femenino.

TABLA N°2 Distribución por tipo de alimentación de los 44 neonatos con NEC en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

TIPO ALIMENTACIÓN	N	%
MATERNA	17	39%
FÓRMULA	2	5%
MIXTA	20	45%
NINGUNA	5	11%
TOTAL	44	100%

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°2, se observa que del 100% de neonatos con NEC, el 44% (17) recibió alimentación con leche materna, que el 5% (2) recibieron fórmula láctea, que el 51% (20) recibió alimentación mixta y que el 11% (5) no recibieron alimentación enteral.

TABLA N°3 Distribución por estadio de los Criterios de Bell de los 44 neonatos con NEC en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

CRITERIOS DE BELL	N	%
ESTADIO I	24	55%
ESTADIO II	5	11%
ESTADIO III	15	34%
TOTAL	44	100%

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°3, se observa que del 100% de neonatos con NEC, el 55% (24) presentaron estadio I de los criterios de Bell, que el 11% (5) presentaron estadio II de los criterios de Bell y que el 34% (15) presentaron estadio III de los criterios de Bell.

TABLA N°4 Distribución por tipo de parto de los 44 neonatos con NEC en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

TIPO PARTO	N	%
CESAREA	18	41%
VAGINAL	26	59%
TOTAL	44	100%

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°4, se observa que del 100% de neonatos con NEC, el 41% (18) nacieron por cesárea y que el 59% (26), nacieron por parto vaginal.

5.2 ANÁLISIS BIVARIADO

El análisis bivariado se realizó con el total de pacientes estudiados 176 del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero-diciembre del 2017 analizando las historias de dichos pacientes. Obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA N5° Relación entre prematuridad y enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

PREMATURIDAD	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	32	73%	114	86%	146	83%
NO	12	27%	18	14%	30	17%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 4,33		GL= 1		P= 0,0372		ALFA=0.05

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°5 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 73% (32) fueron prematuros (EG<37ss), mientras que el 27% (12) no fueron prematuros (EG≥37); encontrándose asociación estadísticamente significativa entre la prematuridad y el desarrollo de NEC (P=0,0372).

TABLA N°6 Relación entre bajo peso al nacer y enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

BAJO PESO AL NACER	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	35	80%	112	85%	147	84%
NO	9	20%	20	15%	29	16%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 0,67		GL= 1		P= 0,4115		ALFA=0.05

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°6 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 80% (35) presentaron bajo peso al nacer (<2500g), en tanto que el 20% (9) presento un peso adecuado (>2500g); no encontrándose relación estadísticamente significativa entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de NEC (P=0,4115).

TABLA N°7 Relación entre alimentación precoz temprana y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

ALIMENTACION PRECOZ	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	23	52%	91	69%	114	65%
NO	21	48%	41	31%	62	35%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 4,0173		GL= 1		P= 0,0450		ALFA=0.05

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°7 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 52% (23) recibieron alimentación enteral temprana (dentro primeras 48h vida), mientras que el 48% (21) recibieron alimentación enteral tardía (después de las primeras 48h vida)); hallándose asociación estadísticamente significativa entre la alimentación enteral precoz y el desarrollo de NEC (P=0,0450).

TABLA N°8 Relación entre eventos hipóxico isquémicos y enterocolitis necrotizante en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

EVENTOS HIPOXICO ISQUEMICOS	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	12	27%	36	27%	48	27%
NO	32	73%	96	73%	128	73%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%

X²= 0	GL= 1	P= 1	ALFA=0.05
-------------------------	--------------	-------------	------------------

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°8 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 27% (12) presentaron eventos hipóxico isquémicos, en tanto que el 73% (32) no los presentaron; no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre los eventos hipóxico isquémicos y NEC (P=1).

TABLA N°9 Relación entre exposición a drogas vasoactivas y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

EXPOSICIÓN DROGAS VASOACTIVAS	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	12	27%	21	16%	33	19%
NO	32	73%	111	84%	143	81%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%

X²= 2,79	GL= 1	P= 0,09	ALFA=0.05
----------------------------	--------------	----------------	------------------

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°9 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 27% (12) presentaron exposición a drogas vasoactivas, mientras que el 73% (32) no presentaron exposición a drogas vasoactivas; no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre la exposición a drogas vasoactivas y el desarrollo de NEC (P=0,09).

TABLA N°10 Relación entre transfusiones sanguíneas y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

TRANSFUSIONES SANGUINEAS	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	14	32%	18	14%	32	18%
NO	30	68%	114	86%	144	82%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 7,33	GL= 1	P= 0,0067	ALFA=0.05			

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°10 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 32% (14) recibieron transfusiones sanguíneas, en tanto que el 68% (30) no recibieron transfusiones sanguíneas; hallándose asociación estadísticamente significativa entre recibir transfusiones sanguíneas y el desarrollo de NEC (P=0,0067).

TABLA N°11 Relación entre inestabilidad hemodinámica y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

INESTABILIDAD HEMODINÁMICA	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	29	66%	58	44%	87	49%
NO	15	34%	74	56%	89	51%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 6,37		GL= 1		P= 0,0115		ALFA=0.05

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°11 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 66% (29) presentó inestabilidad hemodinámica, mientras que el 34% (15) no presentó inestabilidad hemodinámica; encontrándose asociación estadísticamente significativa entre inestabilidad hemodinámica y NEC (P=0,0115).

TABLA N°12 Relación entre cateterismo umbilical y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

CATETERISMO UMBILICAL	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	13	30%	38	29%	51	29%
NO	31	70%	94	71%	125	71%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 0,009		GL= 1		P= 0,9235		ALFA=0.05

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°12 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC al 30% (13) se realizó cateterismo umbilical, en tanto que al 70% (31) no se realizó cateterismo umbilical; no hallándose asociación estadísticamente significativa entre tener cateterismo umbilical y NEC (P=0,9235).

TABLA N°13 Relación entre patógenos entéricos y NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017

PATOGENOS ENTERICOS	ENTEROCOLITIS NECRITIZANTE				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	NO	%		
SI	8	18%	21	16%	29	16%
NO	36	82%	111	84%	147	84%
TOTAL	44	100%	132	100%	176	100%
X²= 0,12	GL= 1		P= 0,7248		ALFA=0.05	

Fuente: Departamento de estadísticas del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Elaborado por: Torrel A.

En la tabla N°13 se observa que del 100% (44) de los pacientes con NEC el 18% (8) presentó algún patógeno entérico, mientras que el 82% (36) no presentó patógenos entéricos; no hallándose asociación estadísticamente significativa entre presentó algún patógeno entérico y el desarrollo de NEC (P=0,7248).

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

La NEC es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal (2). La incidencia reportada de NEC es de uno por 1,000 nacidos vivos y es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer (18), la incidencia encontrada en este trabajo es de 3 por cada 100 neonatos hospitalizados siendo mayor a la descrita en la bibliografía; varios investigadores reportan que existe variación entre diferentes países y en un mismo país debido a las características de la población, diferencias en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de probióticos (17,18,19,20).

Según el factor de riesgo prematuridad (tabla N°5), existe una asociación estadísticamente significativa ($P=0,0372$). Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Rosales en Perú donde concluye que la prematuridad fue un factor de riesgo asociado a NEC (OR =6.85, IC95: 3.44-13.65; $p =0.00$) (15); además en el estudio realizado en Ecuador por Moreno concluye que el 42,7 % corresponde a recién nacidos muy prematuros (12); asimismo en el estudio de Ruggiero donde se revisaron 3.397 historias médicas, de los cuales 42 casos, habían desarrollado enterocolitis el 66,6% eran neonatos pretérmino (13). Lo cual se explica por la inmadurez intestinal: en el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped (barrera física) y la inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria) están alteradas; la permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia

bacteriana e incrementa la permeabilidad de la mucosa; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de NEC (17,18,19,20).

En relación al bajo peso al nacer (tabla N°6) y el desarrollo de NEC no existe asociación estadística significativa ($P=0,4115$), este resultado se parece al estudio realizado en Ecuador por Moreno donde utilizó una población de 75 neonatos quienes desarrollaron NEC de un total de 572 neonatos ingresados en la UCIN concluye que el 44 % corresponde a neonatos con muy bajo peso al nacer (12). De lo contrario, no es similar a los estudios de Rosales en Perú donde la población de estudio estuvo constituida por 213 recién nacidos atendidos en el HBT concluye que el bajo peso al nacer es un factor de riesgo asociado (OR: 15.56, IC95: 7.26-33.33, $p=0.00$) (15) y al estudio de Roque en Cajamarca donde el peso al nacimiento menor de 1500g fue un factor de riesgo asociado a NEC ($\chi^2=5,71$; $p=0,016$) (OR:3,76; IC 95%: 1,09-8,6) (10). Que podría explicarse por el avance médico en el manejo de pacientes con bajo peso al nacer, además de que en este estudio se consideró un peso <2500g.

Según el factor de riesgo alimentación precoz temprana (tabla N°7) existe una asociación estadísticamente significativa ($P=0,0450$). Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Roque en Cajamarca donde la alimentación enteral fue un factor de riesgo asociado a NEC ($\chi^2=18,37$; $p=0,00002$) (OR:15,55; IC 95%: 3,33-24,7) (10). Y no coincide con el estudio realizado por Pérez et al. que concluye que el iniciar en forma temprana la alimentación entérica en neonatos prematuros no aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante ni el de mortalidad y sí representa grandes ventajas para estos pacientes (11). Los mecanismos propuestos por los cuales la alimentación

incrementa el riesgo de NEC incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) estrés hiperosmolar, 4) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 5) activación de la respuesta inflamatoria (3). La relación exacta entre la alimentación enteral y la NEC es poco clara, pero se le relaciona con el tipo de leche, el volumen y la rapidez de incremento de ésta (17,19).

En relación a los eventos hipóxico isquémicos (tabla N°8) y el desarrollo de NEC, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($P=1$); este resultado se parece al estudio realizado en Cajamarca de Roque donde los eventos hipóxico-isquémicos son un factor de riesgo asociado a NEC ($\chi^2=8,86$; $p=0,003$) (OR:5,71; IC 95%: 1,51-11,6) (10); además en un trabajo realizado en Venezuela por Ruggiero en el 2015 en el cual se revisaron 3.397 historias médicas, de los cuales 42 casos, habían desarrollado enterocolitis, 33,3% habían sufrido de asfixia (13). La isquemia intestinal debida a hipoxiaisquemia se reporta como factor de riesgo importante de NEC en los casos de aparición temprana en neonatos de término y cercanos al término. El desarrollo de NEC en el neonato se ha asociado con factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica selectiva; a nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1 (ET1); cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular (17,18,19).

Con respecto al factor de riesgo exposición a drogas vasoactivas (tabla N°9) asociado a NEC no se encontró asociación estadísticamente significativa ($P=0,09$) al igual que en el estudio realizado en Cajamarca de Roque donde no

se encontraron casos de pacientes con NEC que estuvieran expuestos a drogas vasoactivas (10). De lo contrario en el trabajo realizado en Perú por Quispe el cual determinó que el factor de riesgo uso de inotrópicos asociado a NEC tuvo una asociación estadística significativa ($p=0.001$) (15). Según el factor de riesgo transfusiones sanguíneas (tabla N°10) asociado a NEC se encontró asociación estadísticamente significativa ($P=0,0067$) al igual que en el trabajo mencionado anteriormente de Quispe el cual determinó que el factor de riesgo transfusiones sanguíneas asociado a NEC tuvo una asociación estadística significativa ($p=0.016$); determinando que en los recién nacidos que tuvieron la necesidad de requerir el uso de inotrópicos, bicarbonato de sodio por acidosis metabólica, transfusión de hemoderivados (36,7%) probablemente por el deterioro clínico, hemodinámicos y laboratorial, estos fueron factores que se asociaron estadísticamente con el incremento de la mortalidad (15). La transfusión de paquete globular (PG) aumenta el riesgo de NEC cuando se administra a neonatos pretérmino que reciben alimentación enteral. En su metaanálisis de 11 estudios retrospectivos, Mohamed y Shah reportan la asociación de la transfusión de PG con NEC. Uno de los estudios incluidos afirma que el 56% de los casos de NEC ocurrieron 48 horas después de la transfusión de PG, y al suspender la alimentación enteral durante la transfusión, la incidencia de NEC disminuyó de 5.3 a 1.3% (3).

Según el factor de riesgo inestabilidad hemodinámica (tabla N°11) asociado a NEC se encontró una relación estadísticamente significativa ($P=0,0115$) este resultado se parece al de Roque donde la inestabilidad hemodinámica fue un factor de riesgo asociado a NEC ($x^2=10,33$; $p=0,001$) (OR:8,54; IC 95%: 1,72-12,8) (10). La inestabilidad hemodinámica se produce como consecuencia de

alteraciones variables en los mecanismos que mantienen la homeostasia hemodinámica, frecuencia y ritmo cardíaco, contractibilidad cardíaca, volumen circulatorio, tono vascular; se manifiesta clínicamente como alteraciones en el nivel de conciencia, frecuencia cardíaca, presión arterial, pulsos, temperatura, oximetría, flujo urinario, y otros que son producto de la reducción de la perfusión central y/o periférica (28); lo cual condiciona que los pacientes presenten más susceptibilidad de complicaciones incluyendo NEC.

En relación al factor de riesgo cateterismo umbilical (tabla N°12) asociado a NEC no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($P=0,9235$) este resultado se contradice a lo encontrado en el estudio realizado en Cajamarca de Roque donde el cateterismo umbilical fue un factor de riesgo asociado a NEC ($\chi^2=13,30$; $p=0,0003$) (OR:8,00; IC 95%: 2,17-14,9) (10). El empleo de los catéteres umbilicales en el tratamiento de niños recién nacidos es un procedimiento común en el manejo que se hace en ellos en las unidades de cuidados intensivos neonatales; la frecuencia de su empleo en estos niños es por la relativa facilidad de canalizar estos vasos para obtener en ellos muestras de sangre, para administrar soluciones y medicamentos; aunque varias alteraciones como distensión e isquemia intestinal se han atribuido al uso de catéteres umbilicales, en este estudio no se encuentra asociación entre su uso y el desarrollo de NEC (27).

Finalmente diremos que la mayoría de autores coinciden en afirmar que todos los factores de riesgo mencionados convergen en una vía común de lesión: la activación de mediadores inflamatorios. La patogénesis de NEC es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la interacción de inmadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia

inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune, sobrerreacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos), lo que ocasiona disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), FAP y gran cantidad de bacterias a la submucosa, lo que desencadena la liberación de varios mediadores proinflamatorios (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos, tromboxanos) que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o grueso y disfunción microcirculatoria con liberación de ET1, lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis (3,21).

Además se determinó la distribución de los pacientes con NEC: Por sexo 52% del sexo masculino y el 48% del sexo femenino; resultado que es igual al encontrado en el estudio realizado por Moreno donde el 52% eran de sexo masculino (12). Por tipo de alimentación 44% recibió alimentación con leche materna, 5% recibieron fórmula láctea, 51% recibió alimentación mixta y 11% no recibieron alimentación enteral. Por estadio de Bell de 55% estadio I, 11% estadio II y 34% estadio III; resultados que podemos comparar con lo hallado en el estudio realizado en Ecuador por Moreno donde el 28% de los pacientes desarrollaron NEC en estadio IA seguido del 26% en estadio IIA (12). Y por tipo de parto 41% parto por cesárea y 59% parto vaginal, resultados que no coinciden con los hallados en el trabajo de Ruggiero en Venezuela donde el 62,9% fueron obtenidos por cesárea (13).

CONCLUSIONES

1. La incidencia de enterocolitis necrotizante en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo de enero-diciembre del 2017 fue de 3 por cada 100 neonatos hospitalizados.
2. La prematuridad, la alimentación precoz temprana, las transfusiones sanguíneas y la inestabilidad hemodinámica son factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante.
3. El bajo peso al nacer, los eventos hipóxico-isquémicos, la exposición a drogas vasoactivas el cateterismo umbilical y los patógenos entéricos no son factores de riesgo asociado a enterocolitis necrotizante.
4. El sexo masculino fue más frecuente en neonatos con NEC; la alimentación mixta fue la más utilizada; el tipo de estadio Bell I se presentó en mayor número; asimismo que la mayoría de neonatos con NEC nacieron por parto vaginal.

RECOMENDACIONES

- A nivel hospitalario elaborar en conjunto planes de acción para diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de esta patología.
- A nivel de centros y puestos de salud, que se elaboren programas de educación y concientización dirigidas a las gestantes acerca de los factores de riesgo de la enfermedad de NEC como la prematuridad; y su traslado a centros perinatales con experiencia en el manejo de NEC de manera oportuna.
- Impulsar mediante campañas informativas a toda la población sobre esta patología que no es muy conocida en nuestro medio y que presenta un alto índice de morbimortalidad.
- Socializar con el personal de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca para identificar de manera oportuna los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuenca E, Martinez V, Mauri V, Frasca V. Enterocolitis necrotizante neonatal. Factores de riesgo. Rev Cir Infantil. 2010; 98(2): p. 97-104.
2. Demestre Guasch F, Raspall Torrent R. Enterocolitis necrosante. Asociación española de pediatría. 2011; 45(4): p. 405-410.
3. Gasque Gongora J. Revisión y actualización de enterocolitis necrotizante. Revista Mexicana de Pediatría. 2015 octubre; 82(5): p. 75-185.
4. Durand Vergara JJ. Universidad Nacional de Trujillo. [Online].; 2012 [cited 2016 octubre 30. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/718>.
5. Cotrina Tapia. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [Online].; 2011 [cited 2016 Noviembre 1. Available from: http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/4097/3/Cotrina_Tapia_Hector_Berardo_2011.pdf.
6. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. Cochrane. 1011 marzo.
7. Caplan M. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. Perinatol. 2011 mayo; 29(2).

8. Ruíz Montoya, Otálora Baquero , Barrera Martínez S. Guía de practica clínica enterocolitis. Hospital Universitario San Ignacio. [Online].; 2012 [cited 2016 noviembre 30. Available from:
<https://clasemedicina.files.wordpress.com/2012/01/guia-de-practica-clinica-enterocolitis-necrotizante-2010-pdf.pdf>.
9. Martínez P, Cumandá E. Probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos del servicio de neonatología del hospital Vicente Corral Moscoso. Repositorio Institucional Universidad de Cuenca. [Online].; 2013 [cited 2016 noviembre 1. Available from:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3283/1/MEDP13.pdf>.
10. Roque Julca L. Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros del servicio de neonatología del Hospital Regional de Cajamarca, 2014. Universidad Nacional de Cajamarca. [Online].; 2015 [cited 2106 noviembre 5. Available from:
<http://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/260>.
11. Pérez L, Pradilla G, Dí G. Incidencia de enterocolitis necrosante en niños prematuros alimentados precozmente. Biomédica. Revista del instituto nacional de salud. 2011; 31(4).
12. Moreno Morante J. Repositorio Institucional de la Universidad de Guayaquil. Factores de riesgo, complicaciones e incidencia de enterocolitis necrotizante en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco-Obstétrico

- Enrique C. Sotomayor durante el año 2014. [Online].; 2015 [cited 2016 noviembre 4]. Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10808>.
13. Teran Yajurez L, Ruggiero Raffaelli S. Universidad de Carabobo. Factores de riesgos asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos. Unidad de Neonatología. Hospital universitario dr. Angel Larralde, enero 2012 - diciembre 2014. [Online].; 2015 [cited 2016 noviembre 10]. Available from: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/2262?show=full>.
14. Quispe Flores G. UNMSM. Factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en pacientes con enterocolitis necrotizante en la Unidad de Cuidados Críticos del Neonato del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé de junio 2007 hasta junio 2009, Lima - Perú. [Online].; 2013 [cited 2016 noviembre 5]. Available from: <http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/handle/123456789/2921>.
15. Rosales Ruiz. Repositorio Universidad Privada Antenor Orrego. Factores de Riesgo Asociados a Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos del Hospital Belén de Trujillo 2007 - 2014. [Online].; 2015 [cited 2016 noviembre 1]. Available from: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1530>.
16. Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman R. Nelson. Tratado de pediatría. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
17. Berman L, Moss. Necrotizing enterocolitis: an update. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2011; 16(3): p. 145-150.

18. Yee W, Soraisham AS A, Shah VS V, Aziz K K, Yoon W. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *PudMed*. 2012 febrero; 129(2): p. 298-304.
19. Kiran Yajamanyam P, Vishna Rasiah S, K Ewer A. Necrotizing enterocolitis: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2014 marzo; 2014(4): p. 31-42.
20. Markel TA T, Engelstad H, Poindexter BB B. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *PudMed*. 2014 J junio; 3(1): p. 1-9.
21. Gupta R, Tran L, Norori J, Ferris M, Eren A. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *PudMed*. 2013 abril; 56(4): p. 397-400.
22. Aydemir C, Dilli D, Oguz S, Ulu H. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. *PudMed*. 2011 octubre; 87(10).
23. Rao S, Basani L, Simmer K, Samnakay N. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *PudMed*. 2011 junio; 15(6).
24. González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; to NEC or not to NEC?, ésta es la pregunta. *Scielo*. 2013 noviembre; 28(6).

25. William W W, Hay J. Strategies for Feeding the Preterm Infant. PMC. 2011 julio; 94(4).

26. Lama More R. Nutrición Enteral. Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2011 [cited 2016 octubre 30. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/nutricion_enteral.pdf.

27. Navarrete Tapia A. Clinica Mayor. Protocolo de indicación de transfusión. [Online].; 2015 [cited 2016 noviembre 10. Available from: <http://www.clinicamayor.net/protocolos/filesprotocolos/GCL%201.7-20160205-114909.pdf>.

28. Ochagavía A, Baigorria F, Mesquida J, et al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Elsevier. 2014 abril; 38(3).

ANEXOS

1. ANEXO 1: Cuadro 1

Cuadro 1. Estadios de la ECN de Bell modificados por Walsh-Kliegman.					
Estadio	I	II A	II B	III A	III B
	Sospecha	ECN leve	Moderada	Severa	Severa
Signos sistémicos	IA: inestabilidad térmica Apnea Bradicardia IB: los mismos	Los mismos que en el estadio I	Acidosis leve Tronibocitopenia	Apnea VM Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Deterioro rápido y shock
Signos abdominales	Aumento del RG Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces IB: sangre fresca por recto	Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales Sangre abundante en heces	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de ruidos intestinales Edema de pared equimosis, induración
Signos radiológicos	Normal o íleo leve Igual IA y B	Íleo, dilatación de las asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafragmático Neumoperitoneo

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201.

2. **ANEXO 2:** Ficha de recolección de datos

1. N° Historia clínica:

2. Enterocolitis necrotizante en neonatos: Sí: No:

3. Sexo:

4. Variables:

VARIABLES	CODIFICACIÓN	RESPUESTA
1. Neonatos prematuros	En semanas y días	
2. Neonatos a término	En semanas y días	
4.. Peso al nacimiento	En gramos	
5. Alimentación enteral precoz	Sí=1 No=2	
6. Eventos hipóxico -isquémicos	Sí=1 No=2	
7.Exposición a drogas vasoactivas	Sí=1 No=2	
8. Transfusiones sanguíneas	Sí=1 No=2	
9. Inestabilidad hemodinámica	Sí=1 No=2	
10. Cateterismo umbilical	Sí=1 No=2	
11. Patógenos entéricos	Sí=1 No=2	

5. Alimentación:

✓ Leche materna: Fórmula:

6. Criterios de Bell:

✓ Estado I :

✓ Estado II :

✓ Estado III :

7. Tipo de parto

✓ Cesárea: Vaginal: