



Universidad Autónoma de Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán



“Prevalencia de Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido prematuro”

TESIS

Que presenta

Alicia García Zamora

Como requisito para obtener el grado de la subespecialidad en

Neonatología

Directoras

Dra. Marisol Cabanillas Ayón

Dr. Javier Abednego Magaña Gómez

Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



DEDICATORIAS

A mi madre por ser el amor y apoyo incondicional que siempre me impulsa a ser mejor, a mis hermanos por ser el motivo de mi inspiración, y por el apoyo cuando las cosas se tornan color gris, a mis amigos que han estado desde principio a fin de este largo camino, a los doctores que han contribuido a mi formación en especial a la Dra. Marisol Cabanillas Ayón, por toda la enseñanza otorgada, a la Dra. Marisol Montoya Moreno por su enorme paciencia, y al Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay por su asesoría para la culminación de esta tesis, a mis pacientes por enseñarme que todo es posible, a valorar la vida y dar lo mejor de mí día tras día. A nivel institucional al Hospital Civil de Culiacán, al Centro de Investigación de Ciencias de la Salud (CIDOCS), a la Universidad Autónoma de Sinaloa y al CONACYT por el campo clínico y apoyo económico prestados.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
INDICE DE TABLAS.....	7
I RESUMEN (Español)	8
II ABSTRACT (Resumen en inglés)	9
III MARCO TEÓRICO.....	10
IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
V JUSTIFICACIÓN.....	26
VI HIPÓTESIS	27
VII OBJETIVOS.....	28
7.1 Objetivo general	28
7.2 Objetivos específicos.....	28
VIII MATERIALES Y MÉTODOS	29
8.1 Diseño del estudio	29
8.2 Universo del estudio.....	29

8.3	Lugar de realización	29
8.4	Periodo de tiempo de realización	29
8.5	Criterios de inclusión.....	30
8.6	Criterios de exclusión.....	30
8.7	Criterios de eliminación	30
8.8	Análisis estadístico.....	30
8.9	Calculo del tamaño de muestra	31
8.10	Descripción general del estudio	31
8.11	Tabla de definición operacional de variables	32
8.12	Estandarización de instrumentos de medición	35
IX	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
X	ASPECTOS ETICOS.....	37
	FLUJOGRAMA	¡Error! Marcador no definido. 39
XI	RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	40
XII	RESULTADOS.....	41
XIII	DISCUSIÓN.....	48
XIV	CONCLUSIONES.....	50
XV	LIMITACIONES DEL PROYECTO.....	52
XVI	BIBLIOGRAFÍA.....	35

XVII	ANEXOS.....	57
------	-------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Casos de enterocolitis e incidencia por año.....	43

INDICE DE TABLAS

1	Nacimientos, casos de enterocolitis e incidencia por año.....	41
2	Características de casos de enterocolitis.....	42
3	Datos demográficos (variables cuantitativas).....	42
4	Comorbilidades.....	43
5	Signos y síntomas.....	44
6	Hallazgos radiológicos.....	44
7	Bacterias aisladas.....	45
8	Tipo de alimentación.....	45
9	Uso de probióticos.....	45
10	Tratamiento otorgado.....	45
11	Mortalidad.....	45

I RESUMEN

La Enterocolitis Necrotizante es un proceso multifactorial en un paciente predispuesto y que provoca una respuesta inflamatoria con necrosis de la pared intestinal, el cuadro clínico de estos pacientes es muy variable que van desde distensión abdominal o intolerancia alimentaria hasta un cuadro súbito y fulminante con peritonitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y muerte. Se analiza la presentación de esta entidad puesto que representa un reto diagnóstico y es de crucial importancia para evitar complicaciones. El objetivo fue determinar la prevalencia de la ECN de los pacientes ingresados al área de neonatología del Hospital Civil de Culiacán en el periodo de Enero 2012 a Abril 2022, así como establecer las características clínicas, radiológicas, epidemiológicas en recién nacidos con ECN e identificar la mortalidad. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo. Se obtuvieron un total de 37 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La recolección de datos se realizó en búsqueda de información del expediente clínico, en base a un cuestionario validado por personal experto. Se analizó la información mediante el programa SPSS versión 2019. De los pacientes analizados, se obtuvo una incidencia se observa un valor estable a lo largo del 2012-2019 con un valor atípico observado en el 2016 (2.97 x1000 casos); y menor en el 2020 (1.29x1000 casos). La prevalencia se determinó en 1.148 (0.808 – 1.582, IC95%) por 1,000 nacidos vivos. Siendo la media de edad gestacional 31.5 ± 2.1 semanas, el peso más prevalente fue 1,678 gramos ± 429.5 , con predominio del sexo femenino representando un 51.35% de los casos, entre las comorbilidades más observadas se encuentra la cervicovaginitis con un 91.90% (n = 34) de los casos, la vía de nacimiento más frecuente fue cesárea (78.38%) y entre los síntomas y signos más frecuentes destacan; los vómitos, distensión abdominal y la fiebre se observó en más de la mitad de los casos: 97.30% (n = 36) y 73% (n = 27), respectivamente. El signo radiológico presente en todos los casos fue dilatación de asas intestinales(100%), y la complicación más esperada, la perforación intestinal (10.8%).Con un 8.1% de mortalidad. La ECN es un problema de salud pública, con este estudio pretendemos conocer los signos y síntomas más destacados, y signos radiológicos de los recién nacidos hospitalizados en nuestro medio y frente a este conocimiento implementar medidas de intervención del problema colectivo de salud, con medidas de control y prevención dentro de los recursos posibles con sistemas de educación en el control prenatal.

PALABRAS CLAVE. Enterocolitis necrotizante, prematuridad, alimentación entérica, leche humana, antibióticos, recién nacido.

II ABSTRACT

Necrotizing Enterocolitis is a multifactorial process in a predisposed patient that causes an inflammatory response with necrosis of the intestinal wall, the clinical picture of these patients is highly variable, ranging from abdominal distension or food intolerance to a sudden and fulminant picture with peritonitis, sepsis, disseminated intravascular coagulation, multi-organ failure, and death. The presentation of this entity is analyzed since it represents a diagnostic challenge and is of crucial importance to avoid complications. The objective was to determine the prevalence of NEC in patients admitted to the neonatology area of the Hospital Civil de Culiacan in the period from January 2012 to April 2022, as well as to establish the clinical, radiological, and epidemiological characteristics in newborns with NEC and to identify the mortality. A descriptive, observational, cross-sectional, retrospective study was carried out. A total of 37 patients who met the inclusion criteria were obtained. Data collection was carried out in search of information from the clinical record, based on a questionnaire validated by expert personnel. The information was analyzed using the SPSS version 2019 program. Of the patients analyzed, an incidence was obtained, a stable value was observed throughout 2012-2019 with an atypical value observed in 2016 (2.97 x1000 cases); and lower in 2020 (1.29x1000 cases). Prevalence was determined at 1,148 (0.808 - 1,582, 95% CI) per 1,000 live births. With the mean gestational age being 31.5 ± 2.1 weeks, the most prevalent weight was $1,678 \pm 429.5$ grams, with a predominance of the female sex representing 51.35% of the cases, among the most observed comorbidities is cervicovaginitis with 91.90% (n = 34) of the cases, the most frequent way of birth was cesarean section (78.38%) and among the most frequent symptoms and signs stand out; Vomiting, abdominal distension and fever were observed in more than half of the cases: 97.30% (n = 36) and 73% (n = 27), respectively. The radiological sign present in all cases was dilation of intestinal loops (100%), and the most expected complication, intestinal perforation (10.8%). With 8.1% mortality. NEC is a public health problem, with this study we intend to know the most outstanding signs and symptoms, and radiological signs of newborns hospitalized in our environment and, in light of this knowledge, implement intervention measures for the collective health problem, with measures of control and prevention within the possible resources with education systems in prenatal control.

KEYWORDS. Necrotizing enterocolitis, prematurity, enteric feeding, human milk, antibiotics, newborn.

III MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

Para el recién nacido, el periodo neonatal representa una etapa de mayor susceptibilidad debido a la inmadurez que presenta el sistema inmune y los tejidos en general. En este periodo las enfermedades de origen gastrointestinal son las de mayor frecuencia y producen complicaciones en un mayor grado, y la enterocolitis necrotizante representa una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes en el recién nacido.

El disminuir las complicaciones en esta población conllevaría a un éxito exponencial para el desarrollo y crecimiento en toda su niñez.

Por tanto, la Enterocolitis Necrotizante es una enfermedad intestinal grave que afecta a los recién nacidos caracterizada por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que se asocia con la inflamación y presencia de gas en la pared intestinal y en el sistema venoso portal, sus signos clínicos suelen ser sutiles lo que supone un reto diagnóstico en una entidad en donde el retraso en el tratamiento conlleva a secuelas importantes sobre todo en el prematuro y de bajo peso. Siendo una de las urgencias quirúrgicas gastrointestinales más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Aunque su etiología no es bien comprendida hoy en día, se sabe que es de carácter multifactorial siendo los principales factores el bajo peso al nacer, la isquemia, prematuridad y colonización bacteriana.

La lactancia materna exclusiva a nivel mundial ha demostrado ser un factor protector contra esta patología, aún más en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, una gran cantidad de las madres procedentes de medios rurales o lugares remotos donde no se cuenta con una asesoría prenatal adecuada, o bien por desconocimiento y debido a la influencia de su entorno cultural, tienden a administrarles a sus hijos recién nacidos otro tipo de alimentos que no son recomendados para su edad.

ANTECEDENTES

La enterocolitis necrotizante (NEC) es un trastorno intestinal devastador con lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros, siendo la

causa más común de muerte en esta población, además de tener consecuencias clínicamente significativas a largo y corto plazo. Como resultado puede producir un shock séptico y en el peor de los casos la muerte de los menores que la sufren.¹

De acuerdo con la literatura europea el primer registro que se tiene de la utilización de la palabra “enterocolitis necrosante” fue 1950 en un cuadro clínico descrito por Schmid y Quaiser, donde presentan una patología caracterizada por lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal que culminó en el fallecimiento de un infante. También se tiene reporte de que fue definida en 1965 por Mizrahi et al.¹

Es una enfermedad multifactorial que hoy por hoy presenta una patogénesis no comprendida del todo, a la que se han asociado el tipo de alimentación y una microbiota anormal, entre otros.¹

Se entiende como recién nacido a aquel con <28 días de vida. Esto conlleva una mayor morbimortalidad porque su cuerpo no presenta un desarrollo adecuado. La Academia Americana de Pediatría establece la prematuridad como “recién nacido con menos de 38 semanas”.²

La edad gestacional es el lapso de tiempo que va desde la concepción hasta el nacimiento. El desarrollo del producto dentro del útero de la madre dura un periodo aproximado de 37 semanas. La definición de prematuro según la OMS es “aquel recién nacido vivo menor a 37 semanas, o con más de 22 semanas o 500g”. Los recién nacidos pre-término muestran tasas de morbilidad más altas en contraste con los nacidos a términos y tiene una correlación positiva con el grado de maduración orgánica.³

El concepto de peso al nacer se refiere al peso de un recién nacido inmediatamente después del nacimiento. El bajo peso al nacer hace alusión a los bebés que cuentan con un peso al nacimiento de < 2.5 kg.³

Durante el APGAR el médico valora cinco rubros (tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, reflejos, color de la piel) para conseguir una valoración inicial simple y clínica sobre el curso general del neonato posterior al parto.³

Es una enfermedad multifactorial que hoy por hoy presenta una patogénesis no comprendida del todo, a la que se han asociado el tipo de alimentación y una microbiota anormal, entre otros.¹

Se conoce que en los recién nacidos vivos la incidencia registrada varía de 0.5 a 5 por cada 1,000. Afecta casi únicamente a prematuros, con incidencia específica en los de muy bajo peso al nacimiento, estimándose una tasa de entre el 6 y el 7% en neonatos de muy bajo peso al nacimiento (<1,500 g) y la misma acrecienta hasta el 14% en los recién nacidos menores de <1,000 g.⁴

Para 2017, se tiene registrado que, en Estados Unidos, el 9.9% de los recién nacidos, nacieron antes de 37 semanas de gestación, clasificados como prematuro.²

La enterocolitis necrotizante afecta al 5-12% (dependiendo de la zona geográfica) de los recién nacidos con un peso muy bajo al nacer (<1500 g) y el 90% de los afectados son menores de 34 semanas de gestación, además la mortalidad reportada para los neonatos que requieren cirugía es del 20% al 30% siendo la más alta dentro de los valores reportados en neonatos que requieren cirugía.³ Su incidencia muestra una correlación negativa con la edad gestacional.⁴

En la actualidad numerosos estudios han arrojado que la incidencia ha prevaecido estática en consecuencia al descenso de esta en niños a término o poco prematuros, pacientes en la era pre surfactante, no obstante, ha aumentado en prematuros extremos que anteriormente no lograban la sobrevida.⁵

Se le adjudica la presencia de numerosos factores al hecho de que se haya desarrollado un acrecentamiento en la incidencia de prematuros extremos recientemente, se relaciona con una tasa aumentada de embarazos por técnicas de reproducción asistida, la elevación de la edad materna y un progreso en los cuidados pre y perinatales, que resultó en una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros, quienes componen hoy por hoy la población con el riesgo más elevado de desarrollar esta entidad.⁶

Su incidencia muestra una correlación negativa con la edad gestacional, por lo que en los recién nacidos a término las manifestaciones suceden en los primeros días de vida, mientras que en los prematuros la media de inicio es de 2 a 4 semanas. Este padecimiento se presenta en un 7.7 por cada 100 ingresos en UCIN. Se plantea que 31 semanas es la media de edad gestacional, con un peso al nacimiento de aproximadamente 1.4 kg.⁶

Se ha hablado que en la fisiopatología de la NEC confluye la mezcla de una cadena de factores que concurren en una enorme respuesta inmune, que resulta en una inflamación de la mucosa

intestinal. Si se deja evolucionar dará lugar a isquemia y necrosis, pudiendo derivar en un estado de shock, sepsis, perforación intestinal y finalmente fallo multiorgánico, dando lugar a la muerte del neonato.⁷

Se han descrito como factores de riesgo: alimentación, corioamnionitis, ventilación mecánica, disbiosis intestinal, bajo peso al nacer y edad gestacional al nacer, siendo bajo peso y prematuridad las de mayor incidencia.⁵⁻⁶ Aun no existen suficientes estudios que sustenten una asociación con el fenotipo genético, aunque se ha sugerido la variante genética en la señalización de los receptores tipo Toll-4 (TLR-4).⁷

Factores de Riesgo Maternos

Infecciones genitourinarias en el embarazo: se define como la existencia de gérmenes patógenos en el tracto urinario y/o genitales, para este estudio, genitales femeninos. Si la infección no es tratada y persiste al momento del parto puede infectar al Recién Nacido; esta infección puede desencadenar una sepsis neonatal y en el peor de los casos llevar a una Enterocolitis Necrotizante. Además, en una infección genitourinaria del embarazo es imprescindible el uso de antibióticos lo cual puede predisponer al neonato a sufrir ECN. La Escherichia coli, adquirido por el canal del parto, podrían llevar a aumento en la apoptosis y a cambios en el flujo sanguíneo mesentérico inducidos por la liberación de lipopolisacárido bacteriano.⁷

Preeclampsia: es una complicación médica del embarazo, y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo y está asociada a elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria). En el estudio de De la Cruz Reyes, 2018 de 66 casos de Neonatos ingresado bajo el diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante, se encontró que la prevalencia de Antecedentes Materno con Preeclampsia fue 41% (n=27) de todos los casos, con un odds ratio de 4,11 (IC 95%: 2,06 - 8,21).⁷

Ruptura prematura de membranas (RPM): se define como la ruptura o apertura de las membranas de la bolsa amniótica antes de que comience el trabajo de parto y se produce en entre el 8 y el 10 por ciento de todos los embarazos. Es un factor importante que causa complicaciones en un tercio de los nacimientos prematuros, a menor edad gestacional más riesgo hay de presentar complicaciones. Puede desarrollarse una infección grave llamada "corioamnionitis", y posteriormente el Recién Nacido puede presentar complicaciones como sepsis neonatal por invasión bacteriana, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía y enterocolitis necrotizante. En

el estudio de Ortiz-Maldonado en 2014 se encontró que las madres que habían tenido RPM en las semanas de edad gestacional 24 a 31, el 38.5% de los Recién Nacido presentó Enterocolitis Necrotizante, mientras que las madres que habían tenido RPM en las semanas de edad gestación 32 a 34, la ECN prevaleció en un 27.3%, y en las semanas 34 a 36 solo el 3.1%.⁷

Factores de Riesgo Neonatales

Nacimiento Prematuro: según la OMS, 2018 se considera parto prematuro cuando un bebé nació antes de que haya cumplido 37 semanas de gestación o de vida intrauterina. Esto representa un gran problema para el neonato debido a que su desarrollo no se ha completado de manera satisfactoria, exponiéndolo a diversas patologías que lo pueden llevar a complicaciones y a la muerte. A nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años y se considera que al menos un nacido por cada diez puede ser prematuro.

Se sabe que los recién nacidos prematuros presentan una elevada incidencia de enterocolitis. Según el estudio realizado, Bárcenas, 2007, el 55% de los niños menores de 37 semanas de gestación presento Enterocolitis Necrotizante. Esto debido a que existe una inmadurez en la mucosa intestinal que ocasiona falta de protección al neonato dando origen a una colonización de bacterias y a una poca absorción de los hidratos de carbono.⁷

Asfixia Neonatal: La asfixia es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica. La hipoxia fetal puede producirse por causas que afecten a la madre, a la placenta y/o cordón umbilical o al propio feto. La asfixia perinatal puede ocurrir antes del nacimiento (20%), durante el trabajo de parto (70%) o en el período neonatal (10%).⁷

Intolerancia a la Lactosa: se define como un trastorno de la ingestión de la lactosa por una deficiencia de lactasa que es la enzima que la digiere. Esta deficiencia provoca una malabsorción de lactosa y cuando el azúcar no absorbido llega al colon es fermentado por las bacterias colónicas generando gases de Hidrogeno y Metano. Como consecuencia aparecen diversos síntomas como dolor abdominal y distensión. En un estudio realizado en el Hospital Carlos Roberto Huembés, se estudiaron a 200 Neonatos con diagnóstico de Intolerancia a la Lactosa y se encontró que el 31.5 % (63) tenían como comorbilidad Enterocolitis Necrotizante.⁷

Sepsis Neonatal: Es una infección bacteriana con invasión inicial al torrente sanguíneo del Recién Nacido, con respuesta inflamatoria inespecífica y manifestaciones clínicas atípicas, la cual se adquiere de la madre en forma ascendente o transplacentaria debido a factores de riesgo maternos. Representa uno de los mayores Factores Riesgo para desarrollar Enterocolitis Necrotizante.⁷

Cardiopatía Congénita: se refiere a cualquier anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos intratorácicos que real o potencialmente tiene significado funcional y que se origina durante el desarrollo embrionario cardiovascular. Está presente al momento del nacimiento y puede ser diagnosticada “in útero” .⁷

Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR): El Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o también conocido como Enfermedad de Membrana Hialina del Recién Nacido, se define como una enfermedad caracterizada por Inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido pretérmino, cuyo principal componente es la deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante que causa deterioro progresivo pulmonar con atelectasia difusa e inadecuado intercambio gaseoso. Esto provoca atelectasia, un mayor trabajo respiratorio, desajuste de la ventilación-perfusión, hipoxia y en última instancia insuficiencia respiratoria.⁷

Ventilación Mecánica: Se define como la aplicación a través de un tubo traqueal de ciclos de presión positiva que se repiten de modo intermitente, con frecuencias de 1 a 150 veces por minuto. Se aplica como tratamiento de asistencia ventilatoria en aquellos Recién Nacidos. En el caso de la Enfermedad de Membrana Hialina del Recién Nacido, en estadios iniciales para prevenir el colapso alveolar, también en las Pausas de apnea especialmente en el prematuro cuando fracasa el tratamiento farmacológico, hipertensión pulmonar persistente del RN y como asistencia respiratoria en la Hernia Diafrágica, entre otras.⁷

Una de las causas de que los neonatos pretérmino se vean principalmente afectados es que su intestino no está desarrollado por completo además de que carecen de mecanismos de defensa gastrontestinales.⁸

La explicación aceptada de la pato fisiología de esta enfermedad consiste en la entrada de una bacteria al epitelio intestinal que por medio de TLR4 activa los receptores PAMP. Las bacterias típicas observadas son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium perfringens*, y *Pseudomonas aeruginosa*. También se ven involucrados el

óxido nítrico, la isquemia intestinal, disbiosis y la actividad reducida de las células madre intestinales.⁹

La exposición a endotoxinas y otros productos bacterianos resulta en la activación del sistema inmune neonatal, que desencadena una cascada inflamatoria que conduce a una respuesta proinflamatoria severa caracterizada por la liberación de NO, citoquinas, y prostanoïdes. El NO interactúa con el superóxido y conduce a la producción de peroxinitrito, un potente oxidante.¹⁰

La expresión de TLR4 se encuentra aumentada en ratones y humanos con NEC, y se han descrito mutaciones en las vías de señalización TLR4, el cual es activado por lipopolisacáridos en bacterias gramnegativas. La activación de TLR4 por los microbios de la luz intestinal resulta en lesiones de barrera y deterioro en la reparación intestinal, que en consecuencia permite la translocación de las bacterias lumbales, vasoconstricción, isquemia intestinal y NEC.¹¹

Al verse afectada la microcirculación intestinal en NEC, aumentan las áreas de flujo sanguíneo deficiente, que pueden ayudar a facilitar la cascada inflamatoria, lo que resulta en lesiones intestinales. Se ha demostrado que la alimentación y la hipoxia posprandial inducen sinérgicamente la hipoxia intestinal en la NEC experimental, destacando el importante equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.¹²

La disbiosis implica una falta de bacterias comensales beneficiosas combinado con una baja diversidad de bacterias, lo que permite el crecimiento excesivo de bacterias patógenas que inducen respuesta inflamatoria.¹

El mecanismo por el cual se interrumpe la viabilidad de células madre intestinales en NEC sigue siendo poco conocido y actualmente se está investigando.¹³

Por lo que se plantea que son 3 los factores decisivos de esta enfermedad: nutrición enteral prematura, colonización bacteriana y prematuridad. Aun no existen suficientes estudios que sustenten una asociación con el fenotipo genético, aunque se ha sugerido la variante genética en la señalización de los receptores tipo Toll-4 (TLR-4).¹³

El depósito de gas, la elevación de la presión intramural, la subsecuente reducción del flujo vascular de la pared del intestino que estimula isquemia y perturba la circulación esplácnica es debido a la colonización de bacterias patógenas y la mala absorción de los carbohidratos.¹³

La isquemia produce una cascada inflamatoria con una respuesta elevada del sistema inmunológico, sobrerreacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like (TLR2 y TLR4). Esto causa disrupción y apoptosis del enterocito, modificación de la entereza de la barrera epitelial, baja de la capacidad de reparación de la mucosa y acrecentamiento de la permeabilidad intestinal.¹³

Ulterior a la activación de los TLR, hay una translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos y mayor presencia de bacterias a la submucosa, lo que produce la liberación de varios mediadores proinflamatorios como FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, leucotrieno y tromboxanos que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o grueso y disfunción micro circulatoria, lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis.¹³

Una de las causas de que los neonatos pretérmino se vean principalmente afectados es que su intestino no está desarrollado por completo además de que carecen de mecanismos de defensa gastrontestinales.¹³

La explicación aceptada de la pato fisiología de esta enfermedad consiste en la entrada de una bacteria al epitelio intestinal que por medio de TLR4 activa los receptores PAMP. Las bacterias típicas observadas son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium perfringens*, y *Pseudomonas aeruginosa*.¹³

La exposición a endotoxinas y otros productos bacterianos resulta en la activación del sistema inmune neonatal, que desencadena una cascada inflamatoria que conduce a una respuesta proinflamatoria severa caracterizada por la liberación de NO, citoquinas, y prostanoïdes. El NO interactúa con el superóxido y conduce a la producción de peroxinitrito, un potente oxidante.^{12,13}

La expresión de TLR4 se encuentra aumentada en ratones y humanos con NEC, y se han descrito mutaciones en las vías de señalización TLR4, el cual es activado por lipopolisacáridos en bacterias gramnegativas. La activación de TLR4 por los microbios de la luz intestinal resulta en lesiones de barrera y deterioro en la reparación intestinal, que en consecuencia permite la translocación de las bacterias lumbales, vasoconstricción, isquemia intestinal y NEC.¹³

Al verse afectada la microcirculación intestinal en NEC, aumentan las áreas de flujo sanguíneo deficiente, que pueden ayudar a facilitar la cascada inflamatoria, lo que resulta en lesiones intestinales. Se ha demostrado que la alimentación y la hipoxia posprandial inducen sinérgicamente la hipoxia intestinal en la NEC experimental, destacando el importante equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.¹³

La disbiosis implica una falta de bacterias comensales beneficiosas combinado con una baja diversidad de bacterias, lo que permite el crecimiento excesivo de bacterias patógenas que inducen respuesta inflamatoria.¹³

El mecanismo por el cual se interrumpe la viabilidad de células madre intestinales en NEC sigue siendo poco conocido y actualmente se está investigando.¹²

La presentación clínica de NEC en la mayoría de las veces es de manera esporádica. No obstante, puede presentarse en brotes epidémicos temporales y geográficos, donde se describen características disímiles, como: menor número de complicaciones, mayor peso al nacimiento y tasas aumentadas de supervivencia, sustentado así el origen infeccioso de esta patología.¹⁴

Los síntomas pueden ser lentos e insidiosos al principio, incluida la intolerancia alimentaria, pero pueden progresar rápidamente a NEC fulminante, su presentación puede consistir en volatilidad de temperatura, letargo, apnea, bradicardia, hipotensión y deficiente homeostasis de glucosa.¹⁴

Su manifestación puede confundirse con sepsis, los síntomas gastrointestinales concurrentes promueven el diagnóstico. Estos incluyen distensión abdominal, deposiciones con sangre y niveles altos de residuos gástricos o emesis. La incertidumbre diagnóstica que presenta conduce a períodos prolongados de cese de alimentación enteral y ciclos prolongados de nutrición parenteral y de antibióticos.¹⁵

Los síntomas gastrointestinales incluyen distensión abdominal, deposiciones con sangre y niveles altos de residuos gástricos o emesis. La incertidumbre diagnóstica que presenta conduce a períodos prolongados de cese de alimentación enteral y ciclos prolongados de nutrición parenteral y de antibióticos.¹⁴

El abordaje inicial para NEC incluye radiografías abdominales anteroposteriores y laterales del abdomen. Aunque los hallazgos radiográficos abdominales con frecuencia no son diagnósticos en las primeras fases, la neumatosis intestinal (en más de la mitad de casi todos los casos) y el gas venoso portal son patognomónicos en el contexto de un recién nacido prematuro con disfunción intestinal, estos hallazgos pueden orientarnos sobre la severidad de la afectación, sin embargo, el neumoperitoneo es decisivo para optar por abordaje quirúrgico.¹⁵ Cuando un neonato está recibiendo ventilación mecánica, el gas puede avanzar a través de los alvéolos rotos en el intersticio pulmonar y encontrar su camino hacia la cavidad peritoneal.¹⁶ Se tiene que pensar en NEC cuando un recién nacido tenga los factores de riesgo necesarios para presentar la afección. Sin embargo, se consigue determinar una triada que comúnmente es sangre visible en heces, intolerancia a la vía de nutrición y distensión abdominal. En múltiples situaciones se puede cometer el error de pensar como diagnóstico sepsis neonatal por lo que no es irracional que esta se presente con fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ e irritabilidad.¹⁵

Si se contempla enterocolitis como posible diagnóstico se tiene que solicitar biometría hemática completa para determinar el recuento leucocitario debido a que la leucopenia se relaciona a mal pronóstico, la trombocitopenia implica riesgo de sangrado relacionado a necrosis intestinal y mal pronóstico clínico, también es sugestivo de necrosis intestinal la hiponatremia y la acidosis metabólica.¹⁴

También se debe determinar electrolitos séricos, proteína C reactiva, sangre oculta en heces (presente en 22 a 59%), gasometría arterial, azúcares reductores en heces que revela la mala absorción de carbohidratos comúnmente relacionada con la NEC. Si se sospecha de sepsis (asociado en un 30%) se indica solicitar coprocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo hemocultivo, urocultivo y citoquímico, líquido de ascitis por paracentesis para cultivo y Gram; no existe evidencia de que algún parámetro de laboratorio sea específico. Si son persistentes nos indican progresión de la gravedad y mal pronóstico de la enfermedad.¹⁴

Intentar hacer el diagnóstico tomando en cuenta únicamente la presentación clínica se considera como fuertemente inespecífico y comúnmente demanda ratificación por parte de radiología. Recientemente se ha elevado la búsqueda de determinar el rol de la ecografía abdominal. Esta permite analizar aproximadamente 15 parámetros asociados con la NEC en intestino, hígado o peritoneo, sin embargo, aún queda por determinar su utilidad a la hora de dirigir la toma de

decisiones clínicas, y por tanto su indicación y utilización cambia entre distintas unidades también a nivel internacional.¹⁵

Se considera que el estudio aun más sensible que la radiografía simple para revelar la necrosis intestinal, es la ecografía abdominal, se describe como la clave anatomopatológica de la afección, sin embargo, hacen falta más investigaciones para establecer su valor pronóstico y con ello encaminarse al tratamiento.¹⁵

La radiografía anteroposterior de abdomen es de utilidad en parte porque numerosos signos radiográficos de NEC varían conforme al fenómeno de los organismos formadores de gas que se interponen en los planos tisulares del intestino y, consecuentemente, dejan ver su presencia patológica. El gas intramural en un recién nacido se define como un signo radiográfico prácticamente patognomónico de NEC.¹⁶

Las formas que semejan burbujas se deben a las formaciones de gas de la submucosa, por otro lado, las lucideces curvilíneas en la pared intestinal son a causa del gas que se encuentra presente en la subserosa.¹⁶

Se sugiere el uso de ultrasonido Doppler espectral inmediatamente después del nacimiento porque tiene parámetros que logran pronosticar el apareamiento de NEC. Los cuales son el aumento de la velocidad de la diástole en la arteria mesentérica superior y el índice pulsátil alto.¹⁵

La relación exacta entre la alimentación enteral y la ECN sigue sin estar clara, pero el volumen y la disminución del tiempo entre tomas de la alimentación pueden ocasionar una distensión intestinal y comprometer la circulación esplácnica. Otros factores a tomar en cuenta son el tipo de leche que se da al Recién Nacido los cuales pueden variar en la osmolaridad y la fermentación del sustrato. Se sabe que la leche materna es un factor protector para la ECN debido a las IgA y Bacterias anaeróbicas como *Lactobacillus* que ayudan en la absorción de carbohidratos en el intestino, en relación con la alimentación con fórmula. Cuando se suministra leche en fórmula se pierden los beneficios de la leche materna y si esta fórmula no es adecuada para el Recién Nacido, puede favorecer el desarrollo de daño intestinal. Además, algunos estudios han demostrado que la deficiencia de lactasa u otras enzimas del borde en cepillo pueden provocar lesiones en las mucosas. Se ha demostrado que la lactancia materna reduce la incidencia de NEC. Se examinaron exosomas y oligosacáridos de la leche materna para estudiarlos como posibles componentes que

ayudan a reducir la incidencia de NEC. También se observó que el uso de probióticos no redujo el riesgo de desarrollar NEC.¹⁷

Bell propuso un sistema de estadificación en la década de 1970 para clasificar la NEC y ayudar con el pronóstico y tratamiento.¹⁸

Estadio I: Sospecha de Enterocolitis Necrosante.

1. En los signos sistémicos suele haber una apnea, bradicardia, letargia e inestabilidad térmica.
2. Los signos intestinales incluyen intolerancia a la vía oral, leve distensión abdominal con residuos gástricos recurrentes.
3. En los estudios radiológicos suelen estar normales o negados para enterocolitis necrotizante.

Estadio II: Enterocolitis Necrotizante Probada.

1. Los hallazgos sistémicos incluyen los criterios de la primera Estadio I más una leve acidosis metabólica y una leve trombocitopenia.
2. Los signos gastrointestinales se vuelven más graves con una marcada distensión abdominal, sensibilidad a la palpación, peristalsis no auscultable. Puede palparse masa en la fosa iliaca derecha.
3. En los estudios radiológicos se encontrará con predominación la neumomatosis intestinal que puede estar acompañada o no de ascitis y gas en la vena porta.

Estadio III: Enterocolitis Necrotizante Avanzada.

1. Los signos sistémicos incluyen todos los del estadio 2 más una acidosis respiratoria combinada, hipotensión, bradicardia, apnea grave y una coagulación intravascular.
2. En los signos gastrointestinales se puede encontrar los mismos del estadio II más signos de peritonitis generalizada, dolor intenso y distensión abdominal.
3. Igual que el estadio II más una ascitis clara, puede revelar un neumoperitoneo.

Este sistema ha sido modificado desde entonces constando de 6 estadios: Ia Sospecha; Ib Sospecha; IIa Enfermo leve; IIb Enfermo moderado; IIIa Avanzado, gravemente enfermo, intestino intacto; IIIb Avanzado, gravemente enfermo, intestino perforado.¹⁸

Diagnósticos Diferenciales

Ciertas enfermedades comparten síntomas similares a NEC, pero por lo general se producen en los recién nacidos prematuros o a término durante la 1ra semana de vida en comparación con la NEC que se ve en los muy prematuros (<32 semanas de gestación).¹⁸

En recién nacidos a término, los síntomas similares a la NEC pueden deberse al estrés perinatal (asociados con la asfixia), donde se afecta el flujo sanguíneo mesentérico, cardiopatía cianótica, agangliosis, anomalías intestinales, abuso materno de sustancias (cocaína), la policitemia con hiperviscosidad o corioamnionitis materna. La patogénesis de todas estas condiciones es por hipoxia e isquemia mesentérica que por activación del factor plaquetario agravante (PAF) y la expresión del receptor TOLL-like en los enterocitos, inicia la cascada de la apoptosis y por ende la necrosis de la mucosa intestinal.¹⁸

La Perforación Intestinal Espontánea (SIP) es el diagnóstico diferencial más importante. Las principales características diferenciales entre la NEC y el SIP es que se produce dentro de los primeros días de vida en recién nacidos prematuros y no está asociada con inflamación o la alimentación, pero se ha correlacionado con la terapia de esteroides o Indometacina, asimismo carece de histología de necrosis coagulativa y hemorragia focal vista en la NEC. En base a la histología y la bioquímica hay una mínima inflamación y activación de moléculas pro inflamatorias (citoquinas) en contraste con la NEC donde la activación e inflamación de las moléculas pro inflamatorias es creciente.¹⁸

Así también, otras enfermedades en las cuales se debe hacer diagnóstico diferencial es la Sepsis debido a que en casos graves desarrollan íleo intestinal, la Enterocolitis Viral y el Síndrome de Enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos.¹⁸

El tratamiento consiste en permitir al intestino la mayor posibilidad de recuperación, que generalmente consiste en reposo, soporte hemodinámico y optimizar el estado nutricional.¹⁸ El tratamiento con antibióticos consiste en cobertura de amplio espectro para gramnegativos y anaeróbicos (ampicilina con un aminoglucósido, clindamicina o metronidazol, o piperacilina/tazobactam, un aminoglucósido).¹⁹

El uso de vancomicina puede estar indicado si colonización con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), o si las tasas de SARM asociado al hospital son motivo de preocupación.²⁰

La duración de la terapia farmacológica varía de 7 a 14 días y puede ser más si se requiere intervención quirúrgica. Debido a que existen recomendaciones limitadas basadas en evidencia para la reanudación de la alimentación o el cese de los antimicrobianos, se pueden indicar ciclos cortos de ambos cuando la inflamación intestinal ha remitido.²¹

El neumoperitoneo es una indicación absoluta para cirugía urgente, y las indicaciones relativas para la exploración quirúrgica incluyen trombocitopenia refractaria, acidosis o shock, lo que indica intestino necrótico. Las opciones quirúrgicas incluyen drenaje peritoneal primario y/o laparotomía exploratoria, se observa desarrollo neurológico deficiente en los lactantes tratados con drenaje en comparación con los tratados con laparotomía, pero esto puede reflejar afecciones clínicas subyacentes que impidieron la laparotomía.²²

Aproximadamente por el año de 1970 se describió la inserción de un drenaje peritoneal junto a la cama bajo anestesia local en cinco lactantes cuya prematuridad, bajo peso y trastornos metabólicos graves hacían que el riesgo de laparotomía se ponderada como demasiado alto.²²

A partir de 1970 la laparotomía se situó como cirugía de elección para este padecimiento, esto a pesar de que no es de uso universal (15% a 95% de los cirujanos usan drenaje peritoneal). El uso del drenaje peritoneal como terapia definitiva se introdujo en una cohorte retrospectiva en 1990, que obtuvo como resultado que el 32% de los pacientes sometidos a drenaje peritoneal primario mejoraron sin necesidad de laparotomía.²²

Otras investigaciones realizadas han demostrado que del 30 al 70% de los pacientes pueden ser tratados únicamente con drenaje peritoneal sin necesidad de recurrir a laparoscopia o laparotomía.²³

Respecto a la primera alimentación post-ayuno se tiene que en una investigación llevada a cabo por el Hospital Regional Universitario de Málaga, se sugiere evitar el ayuno prolongado y en su lugar se comenzara la alimentación con aportes enterales tróficos en todos los RN < 1.500 g y/o < 32 semanas, hemodinámicamente estables y no se sugiere comenzar la alimentación en quienes presenten inestabilidad hemodinámica.²³

También se sugiere que la alimentación se debe comenzar antes de los cuatro días en niños prematuros hemodinámicamente estables, sin drogas vasoactivas. No obstante, en la investigación no se consiguió brindar sustentación para afirmar esta aseveración.²³

Además, en el grupo de neonatos con flujo ausente o reverso al final de la diástole en el doppler arterial umbilical, y que no presenten alteraciones hemodinámicas ni otros factores de riesgo para el intestino, el inicio de la alimentación se realizará a lo largo del 2º día de vida. Si transitoriamente no se cuenta con lactancia materna se debe valorar retrasar unas horas el inicio de la alimentación enteral hasta conseguirla.²³

Los bebés con NEC posteriormente tienen un aumento de los problemas gastrointestinales asociados, un crecimiento deficiente y, lo que es más importante, un peor resultado del desarrollo neurológico. Las complicaciones neurológicas a corto plazo consisten en hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y lesión de la sustancia blanca, predictiva de deterioro del desarrollo neurológico a largo plazo.²³

Una de las secuelas es el síndrome del intestino corto, este es común después de resecciones ileales extensas y pérdida de más del 50% de la longitud del intestino delgado y se asocia con una reabsorción deficiente de vitamina B12, sales biliares, ácidos grasos y líquidos.²³ Teduglutida ha sido utilizado con éxito en adultos y niños mayores con SBS, está bajo investigación para su uso en neonatos con SBS.²⁴

Actualmente se propone que hay biomarcadores que se pueden utilizar para diagnosticar o excluir NEC, evaluar el riesgo de la probabilidad de NEC o pronosticar la progresión de la enfermedad.²⁵

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de la Enterocolitis Necrotizante de los pacientes ingresados al área de neonatología del Hospital Civil de Culiacán?

V JUSTIFICACION

La incidencia reportada de Enterocolitis Necrotizante (ENC) es 1 por 1,000 nacidos vivos. Afecta predominantemente al prematuro con muy bajo peso y solamente 5-10% de los casos se observan en neonatos de término o prematuro tardío. La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer, se data que existe variación entre diferentes países debido a las características de la población, diferencias en la prevalencia local, prácticas nutricionales y uso de prebióticos.

Existen pocos estudios en nuestro país sobre ENC, un estudio de Mancilla et al, reporto una incidencia de 7.2% de los ingresos a UCIN con mortalidad global de 29.5%.

La enterocolitis necrotizante no solo representa costos económicos a nivel del Sistema de Salud sino en las familias de quien la padece, ya que este diagnostico requiere de estancia hospitalaria prolongada con ausentismo laboral de los padres, tratamientos costosos y múltiples complicaciones que pueden llevar a algún tipo de retraso físico e intelectual del paciente, que genere dependencia de por vida, con necesidad de terapias de rehabilitación.

Con este estudio se busca conocer la frecuencia, las características clínicas y epidemiológicas que se presentan en los recién nacidos hospitalizados en nuestra unidad hospitalaria, ya que no existen estudios recientes que demuestren cifras reales, y así mismo teniendo ese conocimiento implementar las medidas que sean necesarias para intervenir en este problema colectivo de salud, ya sea con medidas de control y prevención dentro de los recursos posibles, capacitando a nuestro personal de salud y a las embarazadas próximas a ser madres con un sistema de educación en su control prenatal.

VI HIPÓTESIS

Este tipo de estudio no requiere hipótesis, ya que es un estudio descriptivo y observacional.

VII OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la enterocolitis necrotizante de los pacientes ingresados al área de neonatología del Hospital Civil de Culiacán.

7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 7.2.1. Establecer las características clínicas en recién nacidos con enterocolitis necrotizante.
- 7.2.2. Establecer las características radiológicas que se presentan en la enterocolitis necrotizante.
- 7.2.3. Establecer las características epidemiológicas presentadas en recién nacido con enterocolitis necrotizante.
- 7.2.4. Identificar qué grupo de edad estacional es más susceptible.
- 7.2.5. Identificar el tipo de tratamiento.
- 7.2.6. Determinar el tipo de alimentación enteral previo al diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante.
- 7.2.7. Determinar los días de estancia intrahospitalaria.
- 7.2.8. Identificar la mortalidad por Enterocolitis Necrotizante.

VIII MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Diseño de estudio

Taxonomía del estudio: Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

Tipo de estudio: Encuesta Descriptiva.

8.2. Universo de estudio

Está conformado por todos los recién nacidos que recibieron atención médica al nacimiento en el Hospital Civil de Culiacán durante el periodo de estudio y que hayan ingresado al servicio de neonatología con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

8.3. Lugar de realización

El presente estudio se realizó en el servicio de Neonatología del Hospital Civil de Culiacán.

8.4. Periodo de tiempo de realización

El periodo de realización del presente será el periodo comprendido de enero de 2012 a Abril de 2022.

8.5. Criterios de inclusión

Todos los recién nacidos prematuros que ingresen al servicio de Neonatología con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante.

Que cuenten con el expediente clínico completo para la recolección de datos de la encuesta.

8.6 criterios de exclusión

Todos los recién nacidos prematuros que no cuenten con criterios para el diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante.

8.7. Criterios de eliminación

Recién nacidos que hayan sido trasladados a otra unidad médica.

8.8. Análisis estadístico

Se capturaron nuestros resultados directamente del expediente clínico y posterior en una hoja de recolección de datos electrónica de Excel de Microsoft Office 2019 para Windows, con el fin de desarrollar una base de datos precisa. Posterior se realizó el análisis estadístico con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 24. Para su análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central, desviación estándar y frecuencias. La presentación se mostró a fin de tener mayor comprensión estadística en tablas y gráficas, a través de Excel de Microsoft Office 2019 para Windows.

8.9. Cálculo del tamaño de muestra

La selección de la muestra se efectuó a través de la selección de casos consecutivos, integrando la totalidad de expedientes disponibles.

8.10. Descripción general del estudio

Descripción precisa de la forma en que se llevará a cabo el protocolo, se describirán los siguientes puntos:

Captación de pacientes: Se captarán los pacientes por medio de la hoja de recolección de datos (Ver anexo 2). Tomando en cuenta las siguientes variables; edad gestacional, sexo, peso, días transcurridos de hospitalización al momento del diagnóstico, días de estancia hospitalaria, vía de nacimiento, edad materna, enfermedad materna, número de gesta, cuadro clínico, signos radiográficos, estadio de la enfermedad, tratamiento, alimentación empleada, número de esquemas de antibiótico empleados, procedimiento quirúrgico, uso de probióticos, mortalidad y bacteria aislada.

Recolección de datos: Se recolectarán los datos en base a los datos en expediente clínico.

Maniobras de intervención: ninguno.

Momento y frecuencia de las mediciones. Las variables estudiadas se medirán en una sola ocasión por medio del expediente clínico.

Reporte de los datos. Los datos recabados se captarán en una hoja de Excel para posteriormente exportarse al paquete estadístico SPSS y construir los resultados, discusión y conclusión del presente trabajo de investigación.

8.11. Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Enterocolitis necrotizante	Es cuando el paciente prematuro presente una enfermedad intestinal grave caracterizada por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, asociada con la inflamación y presencia de gas en la pared intestinal y en el sistema venoso portal.	Cualitativa	Nominal
Recién nacido prematuro	Es cuando el producto de la concepción nace antes de completar la semana 37 de la gestación. Se clasifican en: Prematuros extremos (menos de 28 semanas de gestación). Muy prematuros (de 28 a 32 semanas de gestación). Prematuros moderados a tardíos (de 32 a 37 semanas de gestación).	Cuantitativa	Discreta

Características clínicas	Son las condiciones clínicas que presente el recién nacido como intolerancia digestiva, irritabilidad, apneas, distensión abdominal, cambio en el patrón evacuatorio, bradicardia, hipotensión, letargia, distermias, peritonitis, ascitis.	Cualitativa	Politémica
Características radiológicas	Son los signos radiográficos que presente el recién nacido tanto normales como neumatosis intestinal, gas en vena porta, ascitis o neumoperitoneo.	Cualitativa	Politémica
Características epidemiológicas	Son aquellas condiciones patológicas que presente la madre desde el momento de la concepción hasta el momento de parto; ruptura prematura de membranas, preclamsia, diabetes gestacional, enfermedad autoinmune, infecciones del tracto	Cualitativa	Politémica

	genitourinario, consumo de drogas, consumo de fármacos.		
Tratamiento	Es el tipo de manejo que se le dio al paciente con Enterocolitis Necrotizante según su clasificación; conservador expectante, medico(antibióticos), quirúrgico.	Cualitativa	Politémica
Tipo de alimentación parenteral	Define el tipo de alimentación que se le dio al paciente previo a presentar ECN; leche humana, fórmula materna, mixta.	Cualitativa	Politémica
Días de estancia intrahospitalaria	Se refiere a la cantidad de días transcurridos desde su nacimiento hasta el egreso a su domicilio o egreso por defunción.	Cuantitativa	Discreta
Mortalidad	Se refiere a la cualidad o el estado de mortal(destinado a morir).	Cualitativa	Nominal

8.12. Estandarización de instrumentos de medición

No se utilizará ningún instrumento de medición ya que es un estudio de investigación retrospectivo y observacional.

IX CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Agosto/2020	Junio- Julio/2022	Agosto- Noviembre/2022	Enero/2023
Revisión bibliográfica	X			
Diseño metodológico	X			
Recolección de datos		X		
Análisis estadístico de resultados			X	
Reporte de la investigación con resultados, discusión, conclusión.			X	
Publicación				X

X ASPECTOS ÉTICOS

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Apegados a:

1. Los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.⁴¹
2. Los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia⁴².
3. Los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende al investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hizo acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).
4. El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014)⁴³:

Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos:

Capítulo I (Disposiciones comunes).

a. Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales debió desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).

b. En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17, de acuerdo al reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación), el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría. **Estudio sin riesgo**. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención

o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

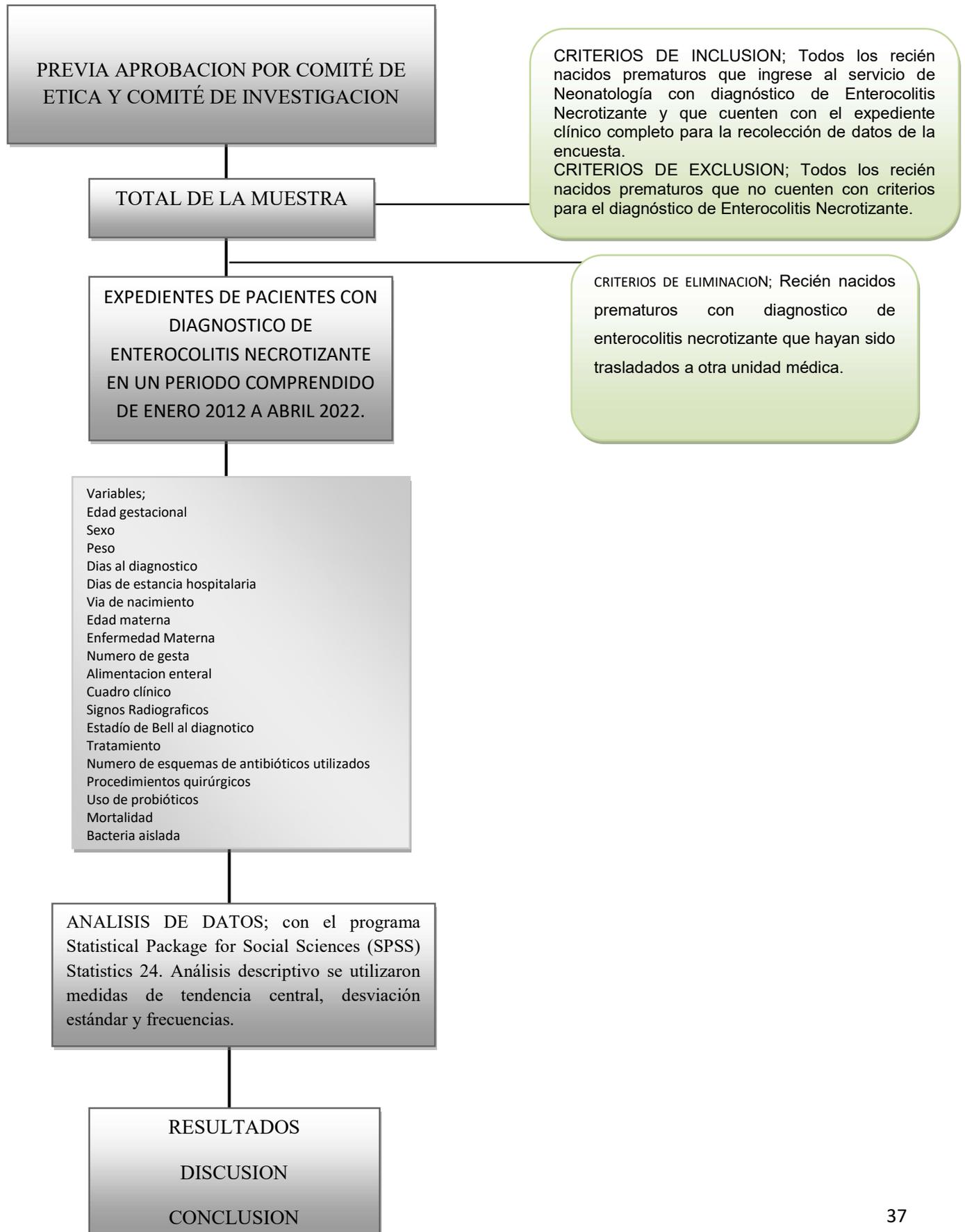
En cuanto a lo relacionado al consentimiento informado, el presente estudio considera lo descrito en los artículos 20, 21, 22 y 24, del mismo reglamento (No se requiere aplicar un consentimiento informado).

Titulo sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud.

Capitulo único

La conducción de la investigación estuvo a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrolló la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120).

FLUJOGRAMA



XI RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Expediente clínico electrónico obtenido del archivo clínico del Hospital Civil de Culiacán.

Computadora, impresora, hojas blancas y cartucho de tinta.

Este estudio de investigación no requiere financiamiento ya que es observacional y retrospectivo.

XII RESULTADOS

Se presentaron 32,236 nacimientos en el periodo comprendido del 2012 al 2022 de entre los cuales se observaron 37 casos de enterocolitis; el año en donde mayor número de casos de enterocolitis se observaron fue el 2016 (9 casos) seguido del 2013 (5 casos) y 2021 (4 casos) por otro lado, hubo menor cantidad de casos en el 2020 (1 caso) (**Cuadro 1**)(

Figura 1).

Cuadro 1. Nacimientos, casos de enterocolitis e incidencia por año

Año	Nacimientos	Enterocolitis (# casos)
2012	3,610	3
2013	3,844	5
2014	3,753	2
2015	4,436	3
2016	3,035	9
2017	3,649	2
2018	3,935	3
2019	3,504	3
2020	776	1
2021	1,324	4
2022	370	2
Total	32,236	37

De los 37 casos de enterocolitis presentados, 19 (51.35%) de ellos fueron observados en pacientes femeninos y 18 (48.65%) en pacientes masculinos. Se documentaron casos de

nacimiento por parto y cesárea siendo 8 (21.62%) y 29 (78.38%), respectivamente. El 40.54% (15 casos) de los casos fueron de recién nacidos quienes eran la segunda gesta de la madre seguido del 48.65% (18 casos) y 10.81% (4 casos) correspondientes a la primera y tercera gesta, respectivamente. El estadio con mayor frecuencia fue el 1B con el 72.97% (27 casos) y en mucho menor medida el resto de los estadios (

Cuadro 2).

Cuadro 2. Características de casos de enterocolitis

	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	19	51.35%
Masculino	18	48.65%
Vía de parto		
Parto	8	21.62%
Cesárea	29	78.38%
Número de gesta		
1	15	40.54%
2	18	48.65%
3	4	10.81%
Estadio		
1 B	2	5.41%

1B	27	72.97%
2 A	2	5.41%
3B	1	2.70%
I A	1	2.70%
I B	1	2.70%
III A	2	5.41%
IIIB	1	2.70%

La edad gestacional observada en los casos de enterocolitis fue 31.5 ± 2.1 semanas (promedio \pm desviación estándar). El peso de los recién nacidos fue 1678.0 ± 429.5 gramos y los días al diagnóstico fueron desde los 3 hasta los 24 días. Los días de hospitalización fueron 29.1 ± 8.7 mientras que la edad materna fue 25.8 ± 4.6 años (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Datos demográficos (variables cuantitativas)

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad gestacional (semanas)	27	36	31.50	2.10
Peso (gramos)	970	3,020	1,678	429.50
Días al diagnóstico (días)	3	24	9.70	4.30
Hospitalización (días)	14	47	29.10	8.70
Edad materna (años)	17	36	25.80	4.60

En cuanto a la incidencia se observa un valor estable a lo largo del 2012-2019 con un valor atípico observado en el 2016 (2.97×1000 casos); en el 2020, 2021 y 2022 se observa una tendencia al alta en donde casi se duplica la incidencia en cada año (1.29 , 3.02 y 5.41×1000 casos, respectivamente) (

Figura 1). La prevalencia se determinó en 1.148 (0.808 – 1.582, IC95%) por 1,000 nacidos vivos.

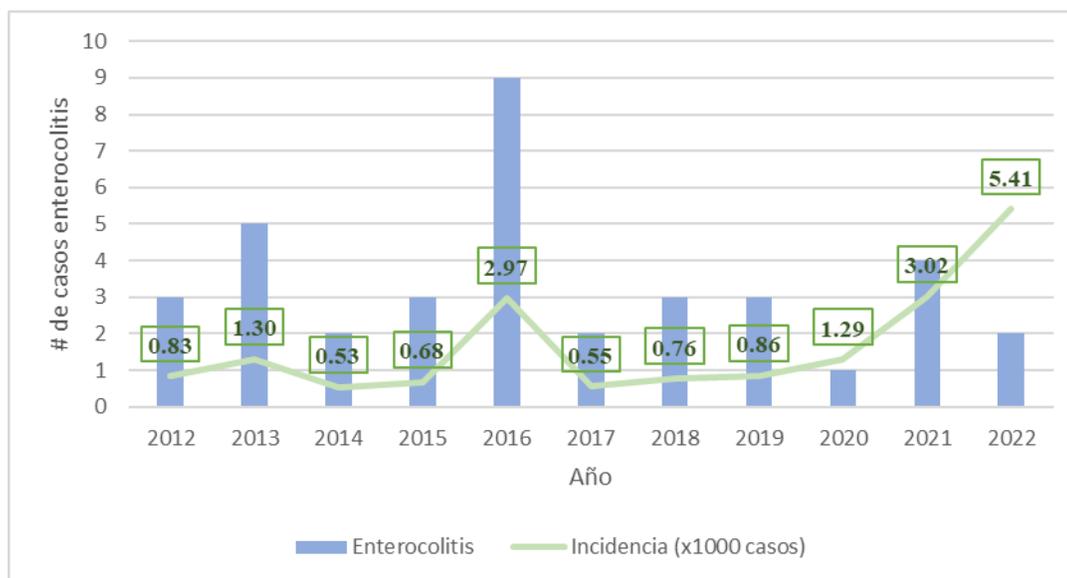


Figura 1. Casos de enterocolitis e incidencia por año

Entre las comorbilidades más observadas en los casos de enterocolitis se encuentran la cervicovaginitis, infección del tracto urinario (ITU) y ruptura prematura de membrana (RPM) con un 91.90% (n = 34), 83.80% (n = 31) y 54.10% (n = 20) de los casos. Por otro lado, las menos observadas fueron enfermedad autoinmune, hipertensión y diabetes con un 6.70% (n = 2), 18.90% (n = 7) y 5.40% (n = 2) de los casos, respectivamente. (Cuadro 4).

Cuadro 4. Comorbilidades

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad autoinmune	2	6.70%
Cervicovaginitis	34	91.90%
ITU	31	83.80%
RPM	20	54.10%
Hipertensión	7	18.90%
Diabetes	2	5.40%

El vómito se presentó en todos los casos mientras que la distensión abdominal y la fiebre se observó en más de la mitad de los casos: 97.30% (n = 36) y 73% (n = 27), respectivamente. El resto de los signos/síntomas se documentó en menos de la mitad de los casos (Cuadro 5).

Cuadro 5. Signos y síntomas

Signo/Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Vómitos	37	100.00%
Distensión abdominal	36	97.30%
Fiebre	27	73.00%
Neutropenia	16	43.20%
SOH	16	43.20%
Letargia	13	35.10%
Apnea	7	18.90%
Acidosis metabólica	4	10.80%
Bradycardia	4	10.80%
Peritonitis	4	10.80%
CID	3	8.10%
Hematoquexia	1	2.70%

En cuanto a los hallazgos radiológicos se documentaron dilataciones intestinales en la totalidad de los casos. Además, en el 40.5% (n=15) de los casos se detectó ileo, seguido de neumatosis intestinal y ascitis en el 10.8% (n = 4) de los casos; por último, se observó neumoperitoneo en el 8.1% (n = 3) de los casos (**Cuadro 5**).

Cuadro 6. Hallazgos radiológicos

Hallazgo radiológico	Frecuencia	Porcentaje
Dilataciones intestinales	37	100.00%
Ileo	15	40.50%
Neumatosis intestinal	4	10.80%
Ascitis	4	10.80%
Neumoperitoneo	3	8.10%

Con relación a los microorganismos, en el casi 90% (n = 33) de los casos no se logró identificar a ninguno mientras que en el 8.1% (n = 3) y 2.7% (n = 1) se aisló *Burkholderia cepacia* y *Klebsiella spp.*, respectivamente (**Cuadro 7**).

Cuadro 7. Bacterias aisladas

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	8.1
<i>Klebsiella spp.</i>	1	2.7

Ninguno	33	89.2
Total	37	100

Estudios sugieren que la alimentación con leche humana tiene un factor protector frente a la ENC, sin embargo solo en 1 paciente se empleó la alimentación enteral a base de leche humana exclusiva, representando un 2.7% (n=1) de los casos, en el 51% (n = 19) de los casos se dió formula para prematuro, y la combinación de leche humana y formula para prematuro, en el 43.3%.(Cuadro 5).

Cuadro 8. Tipo de alimentación

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Leche humana exclusiva</i>	1	2.7
<i>Formula prematuro</i>	19	51
Mixta	16	43.3

El uso de probióticos fue solo en el 5.4% (n=2) de los casos versus un 94.5% (n=35) de los casos en donde no se empleó. (Cuadro 5).

Cuadro 9. Uso de probióticos

	Frecuencia	Porcentaje
<i>L Reuteri</i>	2	5.4
<i>Ninguno</i>	35	94.5
Total	37	100

Con relación al tratamiento empleado, en el 97.3% (n = 36) de los casos se empleó antibiótico combinado con manejo conservador, ayuno principalmente, mientras que en el 10.8% (n = 4) se tuvo que emplear tratamiento quirúrgico. Principalmente LAPE (Laparotomía exploradora) más resección de intestino. (Cuadro 10).

Cuadro 10. Tratamiento otorgado

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Conservador</i>	26	70.3
<i>Farmacologico</i>	36	97.3

Quirúrgico	4	10.8
------------	---	------

La mortalidad obtenida fue alta, con un total de 8.1% (n = 3) de los casos.

Cuadro 10. Mortalidad

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Mortalidad</i>	3	8.1%

XIII DISCUSIÓN

La NEC es una enfermedad inflamatoria intestinal severa y devastadora que ocurre principalmente en prematuros y recién nacidos de bajo peso al nacer, lo que conduce a una alta mortalidad y una gran carga de morbilidad ²⁶. Los estudios han informado que la incidencia de NEC permanece estable o incluso ha aumentado en las últimas décadas ^{27,28}.

Se ha encontrado que las estimaciones de NEC son similares en varias regiones, incluso se han observado algunas variaciones entre los países de ingresos altos y bajos además se ha observado un aumento de casos de NEC a lo largo del tiempo. ²⁹

Stoll et al. analizaron datos de 9575 recién nacidos con muy bajo peso al nacer y edad gestacional extremadamente baja³⁰. La incidencia en esta población fue del 11%. Llanos et al. ³¹ informaron que la incidencia entre los lactantes con MBPN (muy bajo peso al nacer) fue del 3,29 %. Utilizaron una encuesta retrospectiva basada en la población de seis condados en el estado de Nueva York. Fanaroff et al. evaluó a lactantes con MBPN y comparó tres períodos de tiempo: 1987–1988, 1993–1994 y 1999–2000 ³². El análisis tuvo como objetivo comparar el resultado a través de los períodos de tiempo. Demostraron que la incidencia de NEC no cambió con el tiempo.

Ahle et al. recopiló datos de la Junta Nacional de Salud y Bienestar de Suecia, el Registro Nacional de Pacientes, el Registro Médico de Nacimientos de Suecia y el Registro Nacional de Causas de Muerte entre 1987 y 2009²⁷. La incidencia de NEC en recién nacidos de menos de 750 g, 750–999 g, 1000–1499 g y 1500–2499 g de peso fue 5.31, 4.16, 1.52 y 0.007%, respectivamente.

Harkin et al. revisó los datos del Registro nacional de bebés prematuros nacidos entre 2005 y 2013 en Finlandia y encontró una incidencia de ECN del 16,58%³³. Wójkowska-Mach et al. revisó la Red Polaca de Vigilancia Neonatal para todos los bebés con MBPN registrados en el registro nacional; utilizaron criterios clínicos para la definición de NEC y 79 de 910 (8.6%) bebés desarrollaron NEC³⁴.

Dada la gran heterogeneidad entre las poblaciones de estudio es difícil comparar los datos con nuestros hallazgos. La tendencia al alta observada en los últimos tres años puede deberse a la pandemia de COVID-19 ya que se encontró una correlación entre esta enfermedad; el riesgo de NEC fue significativamente mayor entre los bebés que dieron positivo para SARS-CoV-2 (OR 15,3, IC del 95 %: 2,07 a 113,4), aquellos con asfixia al nacer (OR 13,1, IC del 95 %: 1,41 a

122,4) y aquellos con menor peso al nacer (<5.5 lb) o que tenían una edad gestacional más joven (<37 semanas)³⁵, sin embargo, de manera contraria se encontró que las políticas de higiene implementadas en los hospitales debido a la pandemia ocasionó una disminución en la incidencia de NEC³⁶.

Otro de los factores importantes a considerar es el realizar el diagnóstico de NEC utilizando los criterios de Bell o esquemas de definiciones similares. Hasta cierto punto, dos médicos pueden discrepar justificadamente en etiquetar a un bebé como NEC confirmado versus NEC sospechoso lo que hace aún más difícil determinar la incidencia real de la enfermedad ²⁹.

Los hallazgos radiográficos han sido bien descritos en la literatura ³⁷, que van desde signos completamente inespecíficos, como una distensión intestinal generalizada, hasta signos más útiles como engrosamiento de la pared, fijación de las asas o reducción del aire intestinal. El examen de abdomen de rayos X muestra un patrón específico solo cuando existe el daño de la mucosa con neumatosis de la pared intestinal y neumoperitoneo. Esta es una etapa ya avanzada de la enfermedad que puede preceder a la perforación y al neumoperitoneo, una condición que requiere tratamiento quirúrgico urgente y que a menudo conduce a un resultado negativo ³⁸.

Las bacterias están claramente involucradas en la patogénesis de NEC; a pesar de la escasez de ensayos clínicos controlados aleatorios para determinar el esquema antimicrobiano óptimo en bebés prematuros, el tratamiento con antibióticos intravenosos de amplio espectro sigue siendo un pilar del manejo clínico ³⁹. *Klebsiella sp* ha sido descrita en brotes de NEC con origen nosocomial. También es uno de los organismos más comunes responsables de bacteriemia en NEC (14). *Burkholderia cepacia* ya ha sido reportada en casos de NEC sin embargo, este es un microorganismo atípico⁴⁰.

XIV CONCLUSIONES

La enterocolitis necrotizante es uno de los problemas clínicos más relevantes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, dado que representa un reto diagnóstico y el detectarlo de forma

tardía conduce a un alto riesgo de morbimortalidad, además de representar un alto costo económico para los padres y las instancias de salud. Su diagnóstico sigue siendo un reto, y es que el incluso dentro del mismo gremio de médicos puede haber discrepancias puesto que los síntomas y signos clínicos así como radiológicos suelen ser muy inespecíficos, de ahí la importancia de unificar criterios y de emplear auxiliares diagnósticos para su pronta detección.

En nuestra población se observa una incidencia con un valor estable a lo largo del 2012-2019 observándose un valor más alto en el año 2016 (2.97 x1000 casos); en el 2020, 2021 y 2022 se observa una tendencia al alta en donde casi se duplica la incidencia en cada año (1.29, 3.02 y 5.41 x1000 casos, respectivamente), asociándose a la pandemia por SARS-covid aunado al implemento de innovaciones en las técnicas de reproducción asistida.

La edad gestacional observada en los casos de enterocolitis fue 31.5 ± 2.1 semanas y el peso de los recién nacidos de mayor riesgo fue 1678.0 ± 429.5 gramos, discrepando de muchos estudios donde aquellos de muy bajo peso al nacimiento y la prematuridad extrema son los principales acreedores de esta patología. Entre las comorbilidades más observadas en los casos de enterocolitis se encuentran la cervicovaginitis, por ello de gran importancia es trabajar conjuntamente con el servicio de ginecología y llevar un control prenatal adecuado. Además, se debe de dar una especial atención al implemento de iniciar alimentación enteral con leche humana exclusiva así como el uso de prebióticos, que favorezcan los mecanismos de defensa de los pacientes, sin embargo ante la falta de bancos de leche y poca solvencia económica de la población para adquirir estos productos se han dificultado éstas opciones de prevención.

Se mostró una mayor frecuencia en aquellos pacientes del sexo femenino representando un 51.3%. Observamos también en amplio rango entre los días que transcurren al diagnóstico ya que se demostró que varía desde los 3 hasta los 24 días.

Otro punto realmente importante, son los costos tanto para los principales cuidadores (padres) como para las instancias de salud, ya que estos pacientes requieren de larga estancia hospitalaria, en nuestro estudio los días de hospitalización fueron 29.1 ± 8.7 .

En nuestra población la prevalencia se determinó en 1.148 (0.808 – 1.582, IC95%) por 1,000 nacidos vivos, que es difícil comparar con otros estudios debido a la heterogeneidad de la población.

Por último, tenemos que a pesar de que en nuestro estudio se muestra que en la mayoría de los casos la detección fue en un estadio temprano, la mortalidad sigue siendo alta, representando un 8.1% de los casos.

XV LIMITACIONES DEL PROYECTO

1. Disminución del número de pacientes respecto a años previos, ya que nuestro hospital no pertenece a una instancia de salud gubernamental.

2. Pandemia por coronavirus (SARS COVID-19)

XVI BIBLIOGRAFÍA

1. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. In Seminars in pediatric surgery 2018 Feb 1; 27(1):39-46. WB Saunders.

2. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental biology and medicine*. 2020 Jan;245(2):85-95.
3. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018 Mar 1;103(2):F182-9.
4. Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N, Enterocolitis UN. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012–13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 1;2(1):43-51.
5. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2018 Dec 1; 23(6): 374-379. WB Saunders.
6. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RC, Reiss IK, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC pediatrics*. 2017 Dec;17(1):1-9.
7. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a retrospective case-control study. *J Clin Pediatr Neonatol* . 2017 Apr 1;58(2):165-70.
8. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med*. 2020 Jan;245(2):85-95.
9. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation. *Mediators Inflamm* 2016 Oct;2016.
10. Aceti A, Beghetti I, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Oxidative stress and necrotizing enterocolitis: Pathogenetic mechanisms, opportunities for intervention, and role of human milk. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jul 2; 2018.

11. Fawley J, Cuna A, Menden HL, McElroy S, Umar S, Welak SR, et al. Single-Immunoglobulin Interleukin-1-Related Receptor regulates vulnerability to TLR4-mediated necrotizing enterocolitis in a mouse model. *Pediatr Res* . 2018 Jan;83(1):164-74.
12. Chen Y, Koike Y, Miyake H, Li B, Lee C, Hock A, et al. Formula feeding and systemic hypoxia synergistically induce intestinal hypoxia in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2016 Dec;32(12):1115-9.
13. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 Nov 11;8(4):150.
14. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016 Oct;13(10):590-600.
15. Bellodas J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Mar;31(3):e13569.
16. Rich BS. MD, Stephen E. Dolgin, MD. Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Rev*. 2017;38(12).
17. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The “golden age” of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology*. 2017;112(1):9-23.
18. Heida FH, Hulscher JB, Schurink M, van Vliet MJ, Kooi EM, Kasper DC, et al. TM. Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in NEC. *J Pediatr Surg*. 2015 Nov 1;50(11):1837-41.
19. Valpacos M, Arni D, Keir A, Aspirot A, Wilde JC, Beasley S, et al. Diagnosis and management of necrotizing enterocolitis: an international survey of neonatologists and pediatric surgeons. *Neonatology*. 2018;113(2):170-6.

20. Patel EU, Wilson DA, Brennan EA, Leshner AP, Ryan RM. Earlier re-initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis decreases recurrence or stricture: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2020 Nov;40(11):1679-87.
21. Moschopoulos C, Kratimenos P, Koutroulis I, Shah BV, Mowes A, Bhandari V. The neurodevelopmental perspective of surgical necrotizing enterocolitis: the role of the gut-brain axis. *Mediators Inflamm*. 2018 Oct;2018.
22. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. *Curr Pediatr Rev* 2019 May 1;15(2):115-24.
23. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *In Seminars in Pediatric Surgery* 2018 Aug 1;27(4):209-217. WB Saunders.
24. Sigalet DL, Brindle ME, Boctor D, Dicken B, Lam V, Lu LS, et al. A safety and pharmacokinetic dosing study of glucagon-like peptide 2 in infants with intestinal failure. *J Ped Surg*. 2017 May 1;52(5):749-54.
25. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2019 Mar 1;46(1):1-7.
26. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
27. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics*. 2013;132(2):e443-51.
28. Zozaya C, Garcia Gonzalez I, Avila-Alvarez A, Oikonomopoulou N, Sanchez Tamayo T, Salguero E, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188.

29. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):344.
30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
31. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16(4):342-9.
32. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):281-7.
33. Harkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(19):2576-83.
34. Wojkowska-Mach J, Rozanska A, Borszewska-Kornacka M, Domanska J, Gadzinowski J, Gulczynska E, et al. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS One.* 2014;9(3):e92865.
35. Angelika D, Etika R, Kusumawardani NN, Mithra S, Ugrasena IDG. Observational study on necrotizing enterocolitis in neonates born to SARS-CoV-2-positive mothers. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022;78:103711.
36. Indrio F, Salatto A, Amato O, Bartoli F, Capasso L, Corvaglia L, et al. COVID-19 pandemic in the neonatal intensive care unit: any effect on late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis? *European Journal of Pediatrics.* 2022;181(2):853-7.

37. Daneman A, Woodward S, de Silva M. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol.* 1978;7(2):70-7.
38. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(3):336-44.
39. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):133-54, ix.
40. Deris ZZ, Van Rostenberghe H, Habsah H, Noraida R, Tan GC, Chan YY, et al. First isolation of *Burkholderia tropica* from a neonatal patient successfully treated with imipenem. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(1):e73-e4.
41. CONAMED. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Gac Med Mex.* 2001;137(4):387-90.
42. Comisión Nacional para la protección de sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental. Informe Belmont Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. *Natl Institutes Health.* 2003;12.
43. Cámara de diputados del H Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley Gen Salud.* 1987; DOF 02-04-:1-31.

XVII ANEXOS

17.1 CARTA DE NO INCONVENIENTE DEL DIRECTOR DE LA UNIDAD

Culiacán, Sinaloa a 04 de noviembre del 2022

Asunto. Carta de no inconveniente para la realización de protocolo de investigación

Comité Local de Investigación

Presente.

Por medio del presente, me permito informar que **NO EXISTE INCONVENIENTE ALGUNO** para que se realice el protocolo de investigación que a continuación se describe, una que haya sido evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación que correspondan.

Título de la investigación.

Prevalencia de Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido prematuro

Investigador principal

Dra. Marisol Cabanillas Ayón

Médico especialista en Neonatología

Alumno:

Dra. García Zamora Alicia

Médico residente del curso de especialidad en Neonatología

Sin más por el momento, agradezco su atención y envió un cordial saludo.

Director Hospital Civil de Culiacán

17.2 Hoja de recolección de datos.

NOMBRE	SEXO	FECHA	
--------	------	-------	--

				DE INGRESO		
EDAD GESTACION AL		EDAD MATERNA		FECHA DE EGRESO		
DIAS DE VIDA AL DIAGNOSTIC O						
VIA DE NACIMIENT O	PARTO VAGINAL	PARTO CESAREA				
ENFERMEDA D MATERNA	DIABETES GESTACIONAL	HIPERTENSION ARTERIAL	ENFERMEDA D AUTOINMUNE	INFECCIONE S VAGINALES	INFECCIO NES DE TRACTO URINARIO	RUPTURA PREMATU RA DE MEMBRAN AS
ALIMENTACI ON	LECHE HUMANA	FORMULA PREMATUR O	MIXTA			
MORTALIDA D	SI	NO				
TRASLADO	SI	NO	CAUSA			
CUADRO CLINICO						
SIGNOS RADIOLOGIC OS						
TRATAMIEN TO	CONSERVA DOR	ANTIBIOTI COS	QUIRURGI CO			
SI						
NO						
GERMEN AISLADO						

* Se garantiza la confidencialidad de este documento, se usará la información de forma clasificada y para fines de bienestar médico.