

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN
PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE HOSPITALIZADOS EN
EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DE
CAJAMARCA DESDE JUNIO DEL 2012 HASTA DICIEMBRE DEL 2016**

PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR EL BACHILLER

CRUZALEGUI TOCTO LOYDA

ASESOR:

M.C. VICTOR MANUEL CAMPOS TEJADA

CAJAMARCA – PERÚ

2017

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

YO, LOYDA CRUZALEGUI TOCTO

DECLARO QUE:

El trabajo de tesis: **“FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DE CAJAMARCA DESDE JUNIO DEL 2012 HASTA DICIEMBRE DEL 2016”** previa a la obtención del título Profesional de Médico Cirujano, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando los derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía.

Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría, y en virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico de trabajo de tesis mencionado.

Cajamarca, marzo del 2017

DEDICATORIA

A mis padres, Betty y Manuel, a mi hermana, Jennyfer, por su apoyo incondicional, porque fueron el cimiento para la construcción de mi vida profesional, ya que sin su amor infinito no habría sido posible lograr esta meta.

A mi hija por ser mi fuerza e inspiración.

AGRADECIMIENTO

A Dios que guía mis pasos y está siempre conmigo.

A mi asesor el MC. Víctor Manuel Campos Tejada por aceptar este reto, acompañarme con su paciencia, disciplina y enseñanzas, hasta el final de este trabajo de grado.

A todo el personal que labora en el Hospital Regional de Cajamarca, por su amabilidad, amistad y enseñanzas en mi etapa de internado.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La enterocolitis necrotizante (NEC) es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal con alta mortalidad. Se han realizado múltiples estudios donde se observó que hay factores que incrementan la mortalidad en los niños con NEC y que mostraron estar asociados estadísticamente.

OBJETIVO: Determinar en qué medida los factores de riesgo perinatales están asociados a la mortalidad de pacientes con enterocolitis necrotizante hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo de junio del 2012 hasta diciembre del 2016.

METODOLOGÍA: Es un estudio tipo transversal, observacional, retrospectivo, analítico, casos y controles. El análisis estadístico es descriptivo, con cuadros, gráficos e indicadores de %, inferencial con el test de Chi cuadrado X² y el análisis de regresión logística múltiple.

RESULTADOS: Los factores de riesgo asociados a mortalidad por NEC son: estadio III de NEC ($p=0.007$) ($OR=5.738$), manejo quirúrgico ($p=0.007$), ($OR=5.7381$), la edad materna ($p=0.017$, $OR= 1.1142$), corioamnionitis ($p=0,008$) ($OR= 10.990$); el tiempo de hospitalización ($p=0,001$) ($OR= 0.940$); el APGAR al minuto ($p=0,044$) ($OR= 0.4178$).

CONCLUSIONES: La prevalencia de NEC durante el periodo junio del 2012 a diciembre del 2016 fue de 3.9 de 1000 nacidos vivos y la tasa de mortalidad específica fue de 1.7 por 1000 nacidos vivos. Los principales factores perinatales de riesgo asociados a mortalidad en NEC son: El estadio III de NEC, el manejo quirúrgico, la edad materna, la corioamnionitis, el tiempo de hospitalización y el APGAR al minuto.

PALABRAS CLAVE: ESTADIO DE NEC, MANEJO MÉDICO, EDAD MATERNA, CORIOAMNIONITIS, TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN.

ABSTRACT

BACKGROUND: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most frequent and severe acquired digestive pathology in the neonatal period with high mortality. There have been multiple studies where it was observed that there are factors that increase the mortality in the children with NEC and that they have been associated statistically.

OBJECTIVE: To determine the extent to which perinatal risk factors are associated with mortality of patients with necrotizing enterocolitis hospitalized in the Neonatology service of the Regional Hospital of Cajamarca during the period from June 2012 to December 2016.

METHODOLOGY: It is a cross-sectional, observational, retrospective, analytical, case-control study. Statistical analysis is descriptive, with tables, graphs and indicators of%, inferential with Chi square test χ^2 and multiple logistic regression analysis.

RESULTS: The risk factors associated with NEC mortality were: NEC stage III ($p = 0.007$) (OR = 5.738), surgical management ($p = 0.007$), (OR = 5.7381), maternal age 1.1142), chorioamnionitis ($p = 0.008$) (OR = 10,990); the time of hospitalization ($p = 0.001$) (OR = 0.940); The APGAR at the minute ($p = 0.044$) (OR = 0.4178).

CONCLUSIONS: The prevalence of NEC during the period June 2012 to December 2016 was 3.9 of 1000 live births and the specific mortality rate was 1.7 per 1000 live births. The main perinatal risk factors associated with mortality in NEC are: Stage III of NEC, surgical management, maternal age, chorioamnionitis, length of hospital stay and APGAR per minute.

KEYWORDS: NEC STADIUM, MEDICAL MANAGEMENT, MATERNAL AGE, CORIOAMNIONITIS, HOSPITALIZATION TIME.

INDICE GENERAL

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
CAPÍTULO I	1
1. El problema científico y los objetivos	1
1.1. Definición y delimitación del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Justificación	2
1.4. Objetivos.....	3
1.4.1. Objetivo general:.....	3
1.4.2. Objetivos específicos.....	4
CAPITULO II	5
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes de la investigación	5
2.2. Bases teóricas	9
2.2.1. Enterocolitis Necrotizante	9
2.3. Definición de términos	27

CAPITULO III	30
3. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES ...	30
3.1. Hipótesis.....	30
3.2. Definición de variables.....	30
CAPITULO IV	32
4. METODOLOGÍA.....	32
4.1. Población y muestra de estudio.....	32
4.2. Diseño de la Investigación.....	33
4.3. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información	34
CAPITULO V:RESULTADOS	36
CAPITULO VI:DISCUSIÓN	51
CAPITULO VII:CONCLUSIONES	55
CAPITULO VIII:RECOMENDACIONES	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS	65

LISTA DE ILUSTRACIONES

TABLAS:

TABLA N°01: Prevalencia y tasa de mortalidad específica de enterocolitis necrotizante (NEC) en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.....	36
TABLA N°02: Características del recién nacido asociadas a mortalidad por NEC	38
TABLA N°03: Factores maternos asociados a mortalidad en pacientes con NEC hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.....	43
TABLA N°04: Características de la enfermedad asociadas a mortalidad por NEC en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016	46
TABLA N°05: Media, desviación estándar y coeficiente de variación para edad, tiempo de hospitalización y APGAR.....	48
TABLA N°06: Límites de confianza de los odds ratio de factores de riesgo con medición binaria	49

TABLA N°07: Límites de confianza de los odds ratio de factores de riesgo con medición continua	50
---	----

GRÁFICAS:

GRÁFICA N°01: Prevalencia de enterocolitis necrotizante (NEC) en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.....	37
---	----

GRÁFICA N°02: Distribución de NEC según el género de fallecidos y vivos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.	39
--	----

GRÁFICA N°03: Distribución de NEC en casos y controles en relación a la edad gestacional en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.....	40
--	----

GRÁFICA N°04: Distribución de NEC en casos y controles según el peso al nacer en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.	41
--	----

GRÁFICA N°05: Distribución de la mortalidad por NEC en casos y controles asociada al APGAR 1 min en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.....	42
--	----

GRÁFICA N°06: Distribución de la mortalidad por NEC según el antecedente de corioamnionitis en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016..... 44

GRÁFICA N°07: Distribución de la mortalidad por NEC según la edad materna en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016. 45

GRÁFICA N°08: Distribución de la mortalidad por NEC según el manejo en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016. 47

GRÁFICA N° 09: Distribución de la mortalidad por NEC según el tiempo de hospitalización en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016..... 47

GRÁFICA N°10: Distribución de la mortalidad de pacientes con NEC según el estadio de Bell en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016..... 48

CAPÍTULO I

1. El problema científico y los objetivos

1.1. Definición y delimitación del problema

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes en el recién nacido. Es un trastorno caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que se asocia con la inflamación, invasión de organismos que forman gas entérico, y la disección de gas en la capa muscular y el sistema venoso portal. (1)

El cuidado médico ha permitido sobrevivir cada vez a pacientes más pequeños, lo que ha incrementado la incidencia de enterocolitis necrotizante, sin embargo la mortalidad no se ha modificado. (2) (3)

A pesar de los avances en la atención neonatal, NEC sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos prematuros. Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores que aumentan el riesgo de un bebé para el desarrollo de NEC, aunque se cree que el nacimiento prematuro, la colonización bacteriana y la alimentación enteral juegan un papel central en la patogénesis de la enfermedad, múltiples estudios se han enfocado en determinar los factores que subyacen a la susceptibilidad de los bebés nacidos prematuramente a NEC, reconociendo su importancia para el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a la prevención y tratamiento de la enfermedad. En esta revisión, se discuten los mecanismos de defensa en el intestino y se discute cómo estos sistemas pueden ser insuficientes en el recién nacido prematuro y contribuir de ese modo aún más a la iniciación de la

NEC. Además, sobre la base de una revisión de la literatura, se sugiere que, a pesar de que numerosos factores de riesgo perinatales han sido asociados con NEC, ningún factor individual es conocido por ser responsable de la enfermedad. (4)

1.2. Formulación del problema

¿En qué medida los factores de riesgo perinatales están asociados a la mortalidad de pacientes con enterocolitis necrotizante hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca, desde junio del 2012 hasta diciembre del 2016?

1.3. Justificación

La enterocolitis necrotizante es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal con alta mortalidad. Ocasiona larga estancia hospitalaria, morbilidad a largo plazo (intestino corto, síndrome de malabsorción), infecciones del torrente sanguíneo asociado a nutrición parenteral crónica, etc. Pero en nuestro medio no existen estudios que identifiquen los factores de riesgo perinatales asociados a la mortalidad de pacientes con NEC. (5) (6)

Para implementar políticas, planes y programas de tratamiento integral de patologías neonatales coherentes con nuestro perfil epidemiológico, es necesario contar con un diagnóstico de la oferta de servicios tanto públicos como privados, y sugerir una adecuada implementación de los mismos de tal forma que responda a la demanda real. En ello radica la importancia de contar

con una buena y sustancial información estadística en el campo de las patologías neonatales en nuestro medio.

Por lo tanto determinar en qué medida los factores de riesgo perinatales se asocian a la mortalidad de neonatos con enterocolitis necrotizante, permitiría establecer recomendaciones sobre los aspectos perinatales que podrían reducir la incidencia y mortalidad de pacientes con enterocolitis necrotizante, en base a la información obtenida se pueden tomar medidas para mejorar las terapias y prevenir complicaciones, lo anterior se puede ver relacionado con la disminución de la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria de los neonatos por enterocolitis necrotizante.

Por lo tanto, es una verdadera necesidad contar con información de base que sirva de punto de partida para la realización de trabajos de mayor envergadura y complejidad, teniendo como base la realidad de esta patología neonatal que se presenta en nuestro medio.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general:

Determinar en qué medida los factores de riesgo perinatales están asociados a la mortalidad de pacientes con enterocolitis necrotizante hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo de junio del 2012 hasta diciembre del 2016.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia de enterocolitis necrotizante en pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo de enero del 2013 a diciembre del 2016.
- Establecer la tasa de mortalidad específica de pacientes con enterocolitis necrotizante hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo de enero del 2013 a diciembre del 2016.
- Describir los principales factores perinatales asociados a la mortalidad en pacientes con enterocolitis necrotizante en el grupo de casos y en el de controles y compararlos.
- Describir y comparar la mortalidad en pacientes con enterocolitis necrotizante de acuerdo a edad gestacional y sexo.
- Describir y comparar la mortalidad en pacientes con enterocolitis necrotizante de acuerdo al peso de nacimiento.
- Identificar la relación entre manejo quirúrgico y manejo médico con la mortalidad en el grupo de casos y en el de controles y compararlos.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Bracho-Blanchet y colaboradores (México, 2013) en un estudio titulado: “Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante”, realizaron un proyecto de investigación en el *Hospital Infantil de México Federico Gómez*, con la finalidad de conocer los factores pronósticos para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante. Estudio retrospectivo, comparativo, tipo casos y controles de neonatos con enterocolitis necrotizante durante un periodo de 5 años. Se analizaron las variables epidemiológicas y las propias de la enfermedad que pudieran estar asociadas a muerte, como: condiciones perinatales, sintomatología, exploración física, condiciones concomitantes, laboratorio y gabinete, estadio de la NEC mediante la clasificación modificada de Bell, tratamiento, complicaciones y evolución. Los pacientes fallecidos tuvieron significativamente menor cifra de plaquetas respecto a los sobrevivientes ($p = 0.022$), los factores asociados con significancia estadística a mortalidad fueron anemia ($p = 0.006$, OR = 15.62), estadio III de la enfermedad ($p = < 0.001$, OR = 47.5), requerir tratamiento quirúrgico ($p = < 0.001$, OR = 47.5), tener necrosis ($p = 0.001$, OR = 48.5) o perforación intestinal ($p = 0.016$, OR = 24.25), padecer complicaciones médicas especialmente coagulación intravascular diseminada ($p = < 0.001$, OR = 98) y falla orgánica múltiple ($p = < 0.001$, RR = 2). Además se encontró que los pacientes con síntomas gastrointestinales y diagnóstico de

enterocolitis necrotizante al ingreso tuvieron asociación con tratamiento quirúrgico. (7)

Quispe Flores G. A. (Perú, Lima, 2009) en un estudio titulado: "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", se realizó un estudio de tipo comparativo ,retrospectivo y analítico, cuya población de estudio estuvo conformada por 30 neonatos nacidos en el HSB ,a quienes se le hizo este diagnóstico durante su estancia en la Unidad de Cuidados críticos del Neonato en el periodo del 2007 y 2009, con la finalidad de conocer los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en pacientes con NEC. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, tablas de contingencia y se aplicó la prueba de chi-cuadrado para medir la fuerza de asociación. Se determinó la media de las variables cuantitativas y se comparó la media con la prueba T de Student para grupos independientes. Se observó que los factores que incrementaron la mortalidad en los niños con NEC y que mostraron estar asociados estadísticamente fueron: el uso inotrópico ($p=0.001$), de Bicarbonato de Sodio ($p=0.02$); y la transfusión de hemoderivados. 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. ($p=0.0001$). El tratamiento quirúrgico mostró mayor mortalidad de hasta un 20% del total de los casos estudiados ($p=0.002$), falleciendo el 100% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, mientras que los que recibieron tratamiento

médico sobrevivieron en un 56.7%. Concluyeron que en el estudio muestra que son muchos los factores que influyen en la mortalidad de niños con NEC, sin embargo, la muestra reducida expresa solo un aspecto del comportamiento clínico y quirúrgico de esta patología en una realidad hospitalaria. (8)

Gorriti Siappo K. M (Perú, Trujillo, 2014) en un estudio titulado: “Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso en el Hospital de Apoyo de Sullana II-2 en los años 2012-2013”, se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 120 recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) según criterios de inclusión y exclusión establecidos, distribuidos en dos grupos: con y sin mortalidad. El análisis estadístico sobre las variables en estudio nos reportó la asociación de mortalidad en RNMBP con los siguientes factores: edad gestacional menor 28 semanas (OR: 2.12; $p < 0.05$), Apgar a los 5 minutos menor a 3 (OR: 2.75; $p < 0.05$), sepsis neonatal (OR: 2.10; $p < 0.05$), síndrome distres respiratorio neonatal (OR: 3.86; $p < 0.05$). Así mismo se asoció el uso de surfactante (OR: 2.19; $p < 0.05$) y la ventiloterapia (OR: 5.36; $p < 0.05$) con una mayor mortalidad, en el contexto de RN en estado crítico. (9)

La Jara Núñez J. E. (Perú, Lima, 2015) en un estudio titulado: “Factores de riesgo perinatales para enterocolitis necrotizante perforada en neonatos pretérmino”, se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional caso control, en 50 casos de enterocolitis necrotizante (NEC) perforada en prematuros vs. 100 controles de NEC no perforada. El contraste de los

resultados con el método Chi cuadrado y ANOVA $\alpha=0,05$. El sexo predominante fue el masculino en ambos grupos, el APGAR a los cinco minutos en los casos fue de 8,14 (7-9) y en los controles 8,43 (7-9) ($p=0,001$); la edad gestacional por FUR promedio fue de 28,8 semanas (25-32), en los controles 30,14 (24-35) ($p=0,001$); el uso de fórmula nutricional exclusiva fue de 44 (88%) vs. 63 (63%) en los controles ($p=0,001$). En el grupo de los casos, el diagnóstico pre operatorio fue de abdomen agudo quirúrgico en 23 (46%), NEC 19 (38%), Obstrucción intestinal 8 (16%). El procedimiento realizado fue laparotomía exploratoria (LE) + drenaje 19 casos (38,8%), resección de íleo + ileostomía 18 (36,7%), hemicolectomía derecha + colostomía 7 (14,3%), hemicolectomía izquierda + colostomía 5 (10,2%). La mortalidad fue de 23 casos (46%). (10)

2.2. BASES TEORICAS

2.2.1. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

I. DEFINICIÓN

La NEC es una enfermedad inflamatoria aguda de patogénesis probablemente multifactorial, que implica la combinación de una barrera intestinal alterada, una motilidad gastrointestinal y digestiva subdesarrollada, una circulación intestinal inmadura, los agentes infecciosos y una cascada inflamatoria dependiente de la inmunidad intestinal innata y capacidad antioxidante inmadura. (11)

Compromete el tracto gastrointestinal del neonato con una extensión y profundidad variables, llegando incluso a la necrosis y la perforación del segmento intestinal afectado. El sitio de afección usual es la región ileocólica (íleon terminal, ciego y colon ascendente). (11)

La literatura sugiere que la NEC es una enfermedad bimodal, en un primer periodo, antes de los 7 días, asociado con una agresión vascular adversa tal como la asfixia, persistencia del conducto arterioso, o el uso de indometacina, y también se presenta en un periodo posterior (7-60 días) y se asocia con una respuesta inflamatoria más generalizada, proceso que puede dar lugar a necrosis del íleon distal y colon proximal. (12) Los RN prematuros pueden desarrollar la enfermedad a varias semanas de edad. El riesgo sigue siendo elevado en los RN prematuros hasta alcanzar los 35 a 36 semanas de edad post gestacional. (13)

II. EPIDEMIOLOGÍA

En el Perú, la mortalidad neonatal se redujo en 67% en los últimos 20 años, sin embargo, la proporción de la mortalidad neonatal frente a la mortalidad infantil se mantiene estacionaria en el tiempo; actualmente la mortalidad neonatal representa el 52.9% de la mortalidad infantil, frente al 49% que tenía en 1992. (3)

La literatura refiere que la enterocolitis necrotizante en la unidad de cuidados intensivos, afecta al 5 a 10% de recién nacidos prematuros que tienen un peso al nacer menor a 1500 g y aproximadamente un tercio de ellos sucumbirá a la enfermedad, con una tasa de mortalidad del 10% al 50%. (14)

Los riesgos y comportamientos de la población de prematuros son diferentes en cada grupo, los prematuros extremos y muy extremos, son más difícil de manejar. Presentan patología severa por inmadurez de sistemas; dentro de ellas está la enterocolitis necrotizante. (3)

III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de NEC es muy variable, oscilando de la intolerancia alimentaria leve o distensión abdominal a shock fulminante y muerte. Conforme se produce la progresión de esta entidad y el paciente se deteriora, aparecen signos inflamatorios en la pared abdominal, hiponatremia, acidosis metabólica, trombocitopenia, hipotensión, insuficiencia respiratoria y coagulación extravascular diseminada. (15)

La evaluación radiográfica inicial puede revelar asas dilatadas. El hallazgo radiológico característico es neumatosis intestinal. (14) La Neumatosis

intestinal se encuentra en 70% a 80% de los casos confirmados de NEC. El gas en vena porta o hemoperitoneo puede observarse en los casos graves.

(14)

Los estadios de NEC fueron propuestos por el sistema de Bell y colaboradores en 1978, y posteriormente modificado. (ANEXO 1) Histológicamente la NEC se caracteriza por edema de la mucosa, inflamación, hemorragia, necrosis, coagulación, y ulceración de la mucosa. El íleon terminal y colon proximal son las secciones del intestino afectados con mayor frecuencia. (2)

IV. FISIOPATOLOGÍA

La patología de NEC se debe principalmente a los cambios de infarto intestinal. Los resultados específicos varían y dependen de la progresión de la enfermedad y la presencia de factores patógenos subyacentes. El íleon terminal y el colon están implicados en la mayoría de los casos, a pesar de todo el tracto gastrointestinal se ve afectado en los casos graves. (5)

En el examen macroscópico, el intestino aparece distendido y hemorrágico, colecciones subserosas de gas de vez en cuando están presentes a lo largo del borde mesentérico, la necrosis gangrenosa se produce en la frontera antimesentérica, y la perforación puede estar presente. A medida que sana el intestino hay engrosamiento de la pared intestinal, adherencias de fibrina, y aparecen las áreas de estenosis. (1) (2)

La fisiopatología de la NEC, todavía no se conoce completamente, aunque no está bien comprendida, se ha propuesto daño de la mucosa intestinal,

isquemia y la colonización entérica por microorganismos son los tres pilares fundamentales en su patogénesis. (2)

V. DAÑO DE LA MUCOSA INTESTINAL: *inflamación y apoptosis*

El factor activador de plaquetas (FAP) ha sido encontrado como un mediador primario en la patogénesis de NEC que se relaciona con los tres factores implicados en su aparición. (16) En un modelo animal con ratas recién nacidas los estímulos comunes que se relacionan con NEC, como episodios de isquemia y reperfusión de la circulación mesentérica y alimentación con fórmula, aumentan sinérgicamente la expresión intestinal de fosfolipasa A2 (encargada de la producción de FAP) y del RNAm de su receptor; niveles aumentados de FAP han sido encontrados en plasma y materia fecal de niños con NEC comparados con sus pares sanos. (17) Este factor estimula la liberación de complemento, radicales libres de oxígeno, catecolaminas, prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos; en modelos animales su administración causa agregación de neutrófilos y plaquetas, hipotensión sistémica y necrosis intestinal.¹⁶ Inversamente, la adición en la fórmula de antagonistas del receptor de FAP (como la acetilhidrolasa, enzima que degrada el FAP) o la liberación de óxido nítrico endógeno, previenen el desarrollo de NEC. (5)

Considerando que se han encontrado alteraciones en el transporte de iones en el epitelio en diferentes patologías intestinales, se investigó la acción del FAP en dicho transporte, cultivando monocapas de células de adenocarcinoma colónico y midiendo el paso iónico transepitelial. (16) El FAP estimuló el

transportador secretorio de cloro, pero sólo cuando fueron expuestas las células en el lado luminal. Falta más investigación para determinar cuándo la estimulación del transporte de iones por el FAP representa un fenómeno fisiológico o es responsable de la patología inducida por FAP. (17)

La barrera mucosa, que está conformada por una monocapa de células epiteliales a lo largo de la luz intestinal, está aún inmadura en el recién nacido, lo que puede favorecer la traslocación bacteriana y la penetración de antígenos alimentarios no procesados hacia la lámina propia, donde podrían activar las células inflamatorias. Este epitelio se recambia periódicamente por la remoción sucesiva de células que mueren por apoptosis y son reemplazadas por células que proliferan desde las criptas. Para investigar el papel de la apoptosis en la NEC se desarrolló un modelo animal con ratas, en el que se demostró que la alimentación con fórmula y el estrés hipóxico produce incremento de la apoptosis del epitelio intestinal, y esto precede a los grandes cambios morfológicos en la pared intestinal. La evidencia actual sugiere que la apoptosis es un evento temprano en la patogénesis de NEC que podría predisponer a la traslocación bacteriana con activación de los mediadores inflamatorios, los que a su vez amplifican el estímulo apoptótico creándose un círculo vicioso. (16)

Se han identificado receptores de eritropoyetina (Epo) en el epitelio intestinal, hallazgo importante si se tiene en cuenta que la eritropoyetina lo protege de la muerte celular programada; además, se ha observado que dichos receptores están aumentados en respuesta a los estímulos inflamatorios del intestino. (5) Se ha encontrado también que la incidencia de NEC es menor (4.6

vs 10.8% en controles sanos) en los niños que reciben Epo para la anemia de la prematuridad. (18)La leche materna contiene Epo, lo que sumado a los hallazgos descritos sugiere que en estas circunstancias la Epo juega un importante papel como hormona trófica en la respuesta de defensa del hospedero. (19)

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) juega un importante papel en la función de la barrera mucosa y en el desarrollo del intestino, y se ha encontrado disminuido en saliva y suero de niños con NEC cuando se compara con niños sanos de la misma edad. Recientemente se está investigando el papel que desempeña el factor de crecimiento de los hepatocitos unido a la heparina que se encuentra en cantidades significativas en la leche humana y en el líquido amniótico, pues se han localizado receptores de estos factores en la mucosa intestinal, donde al parecer regulan negativamente la apoptosis. (17)

El factor Trefoil intestinal es un pequeño péptido sintetizado y secretado por células intestinales maduras que contribuye a evitar la traslocación bacteriana y reduce la producción de radicales libres del oxígeno en el epitelio intestinal en respuesta a factores estresantes. El RNAm de este factor se ha demostrado tardíamente en la gestación de ratas y sus niveles son menores en las nacidas prematuramente, lo que sugiere que la deficiencia en este factor podría estar implicada en la patogénesis de la NEC, explicando en parte la mayor susceptibilidad de los RNPT a la traslocación microbiana. (5)La ciclooxigenasa limita el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, y está presente en los tejidos en dos isoformas: constitutiva

(COX-1) e inducible (COX-2). Se ha considerado que su forma inducible puede ser activada por el factor nuclear Kappa B (FN Kappa B), una proteína generalmente secuestrada en el citoplasma unida a su inhibidor; cuando el inhibidor es activado se fosforila y libera el FN Kappa B que se trasloca al núcleo, donde se une a secuencias específicas del genoma para inducir la expresión de proteínas. Se postula que esta vía metabólica desempeña algún papel en la producción de NEC. Para evaluar este fenómeno se indujo NEC en ratas por medio de la oclusión de la arteria mesentérica superior durante una hora y la agregación intraluminal de factor activador de plaquetas simultáneamente, luego se tomaron muestras de tejido intestinal perforado y de intestino adyacente y se analizó por inmunohistoquímica la expresión de COX-2, encontrando que hay mayor expresión de este en la zona perforada del intestino que en la porción no afectada. Se observó aumento en la expresión de COX-2 y en la actividad ligadora del FN kappa en el intestino de las ratas entre las cero y tres horas después de la inducción de NEC. (5)

VI. ISQUEMIA INTESTINAL

Su papel se ve soportado por una mayor incidencia entre niños con Apgar bajo, cateterización de vasos umbilicales y flujo aórtico reducido. Además, se han implicado como factores de riesgo en la aparición de NEC condiciones que limitan la circulación intestinal como policitemia e hiperviscosidad, asfixia perinatal, exanguinotransfusión, enfermedad cardíaca congénita y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con flujo de final de diástole invertido en arteria umbilical. (17)

Se postula que cuando un recién nacido pretérmino se somete a estrés por hipoxia o hipotensión como la que ocurre durante episodios de apnea, cuando hay ductus arterioso persistente (PCA), oxigenación con membrana extracorpórea o hipotermia durante cirugía cardíaca, hay una redistribución del flujo mediado por el sistema adrenérgico, que disminuye la perfusión del lecho esplácnico y deriva la sangre a otros órganos vitales (cerebro, corazón, etc). (18) Sin embargo, algunos estudios sugieren que estos eventos neurogénicos son limitados a uno o dos minutos por cambios vasculares locales, que constituyen el llamado mecanismo de escape autorregulatorio con restitución de la oxigenación tisular, y sólo una isquemia severa podría alterar estos mecanismos compensadores. (5)

La evidencia actual sugiere entonces que los fenómenos hipóxicos y el daño isquémico son eventos secundarios que se agravan por otros factores, como mediadores inflamatorios, inmadurez del control vascular gastrointestinal y estímulos químicos. (17)

A pesar de no encontrar una relación causal entre hipoxia y NEC, sí está claro que los mecanismos de regulación del flujo vascular son diferentes en los recién nacidos pretérmino y los adultos, haciendo más vulnerable el intestino del RN a los estados de reperfusión que típicamente siguen a los de isquemia por la generación de radicales libres. (5)

VII. COLONIZACIÓN BACTERIANA

El feto tiene esterilidad en la luz intestinal y no se han descrito casos de NEC en útero. En los niños con alimentación materna el tracto gastrointestinal es colonizado especialmente por bacterias anaerobias facultativas, como

bifidobacterias y lactobacilos. Los niños prematuros expuestos a leches diferentes a la humana tienen variaciones significativas en los microorganismos colonizadores, encontrándose en ellos predominio de microorganismos Gram positivos, Gram negativos y enterobacterias. (18) La alta incidencia de enterobacterias puede deberse a una disminución en la secreción de ácido gástrico que caracteriza al RN. (20)

Los enterococos y lactobacilos usan la lactosa como fuente primaria de energía, lo que evitaría el crecimiento de microorganismos patógenos que utilizan este mismo recurso; además, su metabolismo anaerobio facultativo genera productos como ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, que promueven la diferenciación de las células del epitelio intestinal. Su ausencia favorecería entonces el sobrecrecimiento de organismos Gram negativos que, como se demostró en un modelo animal con ratas manipuladas con *Escherichia coli*, podrían llevar a aumento en la apoptosis y a cambios en el flujo sanguíneo mesentérico inducidos por la liberación de lipopolisacárido bacteriano. (18)

Hay incluso algunos autores para quienes la definición de NEC lleva incluida la participación de microorganismos patógenos; además, uno de los hallazgos característicos de esta enfermedad es la presencia de gas intramural en las asas intestinales (neumatosis) como consecuencia de la acumulación de hidrógeno producido durante la fermentación bacteriana de sustratos alimentarios. (2)

Los niveles de hidrógeno en el aliento aumentan antes de la aparición clínica de NEC, y hay una excreción aumentada de D-lactato en estos niños, la que podría ser secundaria a la actividad bacteriana; incluso, para algunos

autores las manifestaciones sistémicas son consecuencia de toxinas bacterianas o de organismos que son grandes fermentadores de carbohidratos, lo que lleva a disminución del pH y al daño resultante. (18)

Los pocos casos de NEC que se presentan en salvas están asociados a niños con mejores puntajes del índice de Apgar, menos complicaciones perinatales y menores tasas de mortalidad. Aunque estos casos sugieren una importante participación de la infección en la patogénesis, no se ha podido hallar un germen uniformemente implicado; por el contrario, una variedad de microorganismos (Enterobacterias, Clostridia, Staphylococcus coagulasa negativo, Escherichia coli y Klebsiella) han sido asociados; aún durante los brotes específicos no se identifica un patógeno único. (5) Los estudios que han relacionado NEC con un microorganismo particular varían considerablemente entre ellos al definir el germen responsable, lo que sugiere que los patógenos implicados en estos brotes corresponden a los colonizadores de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) al momento de realizarse el estudio y no alcanzan a probar una relación directa entre dichos microorganismos y la presencia de NEC. (13)

VIII. FACTORES DE RIESGO

Los factores que a menudo se asocian son: asfixia perinatal, cateterización umbilical arterial, policitemia, exanguinotransfusión, síndrome de distrés respiratorio y cardiopatía congénita cianótica. Los medicamentos como la indometacina y metilxantinas, han demostrado disminuir el flujo sanguíneo mesentérico superior. Muchos RN con NEC sin antecedentes de depresión

perinatal en el nacimiento, y no presentan signos de NEC hasta varias semanas de vida. (2)

Edad materna, control prenatal, preeclampsia, ruptura prematura de membranas prolongado, corioamnionitis.

Debido a NEC es la hipótesis de que el resultado de una lesión por reperusión que estimula una cascada inflamatoria con el daño resultante a la vasculatura y la mucosa intestinal en las cuencas hidrográficas del intestino, cualquier condición maternal que estimula tal evento puede ser considerado. (21)

Posibles factores de riesgo presentes en el curso prenatal incluyen el uso de drogas de la madre (en concreto cocaína), enfermedad hipertensiva materna incluyendo la hipertensión inducida por el embarazo, infecciones maternas, y los problemas relacionados con el flujo sanguíneo a la placenta que puede dar lugar a un crecimiento con restricción de recién nacido. La enfermedad placentaria restringe la calidad y cantidad de la nutrición para el feto en desarrollo, conduce a un recién nacido con restricción del crecimiento, y puede llevar a un compromiso metabólico si se combina con otros factores de riesgo. (22)

Tipo de parto

El principal factor de riesgo durante el parto es el compromiso hipóxico-isquémico. Aunque se considera poco probable que sea una causa importante de NEC en lactantes muy prematuros, la hipoxia e isquemia para modular el equilibrio del tono microvascular y la producción de los reguladores vasculares

tales como el factor de crecimiento epidérmico y la endotelina juegan un papel en el desarrollo de NEC. (23)

En el parto por cesárea se pierde la oportunidad para que el bebé adquiera la colonización por bacterias beneficiosas comensales vaginales maternas, lo que aumenta las posibilidades de que el bebé desarrolle NEC sobre todo si no son alimentados con leche materna. (22)

Grupo sanguíneo

Otro factor de riesgo que se ha asociado con un mayor riesgo de NEC incluye la transfusión de glóbulos rojos. Esto se ve con más frecuencia en los lactantes prematuros alimentados totalmente con fórmula y que tienen el grupo sanguíneo AB, la NEC post-transfusión ocurre generalmente 12-48 horas después de la transfusión de glóbulos rojos y a menudo es grave con aproximadamente el 38% de los niños que requieren cirugía por NEC post-transfusión. (24) (23)

La asociación con el grupo sanguíneo AB sugiere que los epitopes del grupo sanguíneo AB que se sabe que se expresan en los enterocitos neonatales pueden ser vulnerables a los anticuerpos del suero en productos sanguíneos. (23)

Edad gestacional

La prematuridad es el único factor constante en estudios epidemiológicos, es un factor determinante independiente de NEC. La mayor vulnerabilidad se atribuye a una mucosa inmadura. En presencia de un bajo ácido gástrico intraluminal y actividad proteolítica, la invasión incompleta, la

barrera epitelial relativamente permeable es vulnerable a la colonización bacteriana y sobrecrecimiento de patógenos. En RN prematuros, la respuesta humoral y celular frente al sobrecrecimiento bacteriano se ve afectada. La deficiencia de IgA, secretora en los folículos linfoides en íleon terminal y el colon facilita la translocación bacteriana, mientras que la inadecuada actividad de linfocitos T conlleva a alteraciones posteriores de la membrana. (2)

Un patrón diferente de la susceptibilidad neonatal ha sido la hipótesis entre los nacidos temprano y los nacidos a término. Bebés nacidos después de 35 semanas de gestación que desarrollan NEC son más propensos que los nacidos antes de las 35 semanas de haber experimentado bajas puntuaciones de Apgar, asfixia al nacer, sepsis, o defectos congénitos (específicamente anomalías cardíacas o gastrointestinales) que conducen a una isquemia mesentérica. (18)

Peso al nacer

Bajo peso para la edad gestacional (BPEG), muchos estudios han documentado una mayor incidencia de NEC en niños de menor peso y en niños de BPEG comparados con niños de peso adecuado y de más de 2000 g al nacimiento. Es posible que una alteración en el flujo umbilical que lleve a la restricción del crecimiento intrauterino por asfixia fetal crónica sea a su vez responsable del riesgo aumentado para NEC de estos neonatos. (18)

APGAR

La evaluación se basa generalmente en la asignación de una puntuación de Apgar a uno y cinco minutos de edad. La puntuación de Apgar proporciona un método aceptado, universalmente utilizado para acceder a la condición del

recién nacido inmediatamente después del nacimiento. Sin embargo, como se indica en una Academia Americana actualizada de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) declaración de política, la puntuación de Apgar no debe utilizarse para predecir la mortalidad o la morbilidad neonatal, ya que no es una herramienta de pronóstico exacto para estos los resultados. Aproximadamente el 90 por ciento de todos los recién nacidos tienen Apgar de 7 a 10, y por lo general no requieren intervención adicional. Por lo general tienen todas las siguientes características y pueden ser admitidos en el nivel 1 sala de recién nacidos para la atención de rutina. Los bebés con puntuaciones más bajas pueden requerir una nueva evaluación e intervención, incluyendo un 1 por ciento de todos los recién nacidos que requieren amplias medidas de reanimación al nacer. (25)

No hay una relación estadísticamente significativa entre estos factores y el desarrollo de NEC. Los estudios han sugerido que la hipoxia perinatal hace más vulnerable el intestino a los estados de isquemia-reperfusión, y que con bajos puntajes de Apgar a los cinco minutos hay un incremento, aunque no significativo, en la presentación de NEC. (26)

La alimentación enteral

Se ha implicado como un importante contribuidor en el desarrollo de NEC. A pesar que la NEC puede ocurrir en RN que nunca han sido alimentados, el 90-95% de los casos ocurren en RN con una historia de reciente aumento de volumen o reinicio de la alimentación enteral. (27)

La introducción de la alimentación en la luz intestinal, presumiblemente provoca una ruptura de la integridad de la mucosa, el flujo de la sangre y la motilidad.

Una incidencia mucho más elevada de NEC ha sido reportado en RN alimentados con formula en comparación con RN alimentados con leche materna, y se ha atribuido a la falta de factores inmunoprotectores. (27) El papel de la infección bacteriana en la patogénesis de la NEC, es doble. La fermentación de los sustratos de carbohidratos por las bacterias conduce a la formación de gas de hidrogeno (el gas que se encuentra en la neumatosis intestinal). Además, como la integridad de la mucosa se ve comprometida, la translocación bacteriana activa los macrófagos. (27)

La colonización del intestino con bacterias debe preceder al crecimiento fisiológico de la microflora intestinal. Los organismos son introducidos en el intestino fetal estéril por el contacto con la flora vaginal de la madre. Especies como la E. coli, estreptococos y bacteroides son comúnmente aislados durante periodo neonatal inmediato. (18)

La Introducción de alimentación enteral temprana altera este patrón de colonización intestinal, la formula se asocia con una aparición temprana de las enterobacterias como E. coli y Klebsiella, mientras que la lactancia materna induce la una aparición temprana de enterobacterias y de bifidobacterium. La composición de la microflora intestinal ha resultado ser importante, no solo en la patogénesis de la NEC sino también en la homeostasis intestinal. (27)

Los estudios recientes han demostrado que los receptores tipo toll (TLR) se encuentra en el epitelio intestinal interactúan tanto con organismos comensales y con los organismos patógenos. La interacción TLR entre estos y los organismos patógenos pueden iniciar una cascada que se traduce en la lesión intestinal. (20)

Las bacterias que se asocian con NEC incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Enterococcus* sp. los organismos Gram-positivos son más comunes en las etapas I y II de la enfermedad, y los organismos entéricos predominan en los casos más graves. Los patógenos virales, es decir, el rotavirus, coronavirus y enterovirus, también se han descrito en asociación con NEC. (18)

IX. MANEJO TERAPEUTICO

El manejo de los pacientes con NEC es inicialmente medico; comprende medidas como: suspensión de la alimentación enteral, con descompresión gástrica, nutrición parenteral y administración de antibióticos. Para los casos confirmados (etapa II o III), el ayuno debe continuar durante 7 a 14 días, para la etapa I, la valoración clínica puede indicar un curso más corto. Durante este periodo, la nutrición parenteral está obligada a optimizar el soporte nutricional. (28)

La alimentación enteral puede ser reanudada con cautela cuando él bebe se estabiliza, como lo demuestran los resultados de la exploración abdominal normal, los ruidos intestinales normales, no residuo gástrico. (18)

Los RN que desarrollan NEC grave pueden requerir cuidados intensivos, ya que pueden desarrollar hipotensión e insuficiencia respiratoria. El potencial de coagulopatía y trastornos electrolíticos exige una estrecha vigilancia y corrección, según sea necesario. Los antibióticos por vía parenteral se deben administrar rápidamente para cubrir los enterococos, estafilococos y coliformes.

Si se sospecha perforación, la cobertura anaeróbica, también se debe iniciar.

(18)

La intervención quirúrgica es necesaria en el 27% a 63% de los casos confirmados de NEC. El neumoperitoneo es la única y absoluta indicación de intervención quirúrgica. (29)

El deterioro clínico a pesar de la intervención médica máxima también es considerado por la mayoría para justificar la cirugía. Las indicaciones relativas incluyen aumento de la distensión abdominal, gas en la vena porta, o un asa intestinal fija. (30)

La laparotomía con resección de intestino no viable sigue siendo el estándar de tratamiento actual. El Drenaje peritoneal también ha sido empleado como un puente a la laparotomía cuando un bebe se considera demasiado enfermo para tolerar la laparotomía. El drenaje peritoneal sin laparotomía o drenaje peritoneal primario también se ha sugerido como un tratamiento definitivo para los RN con NEC complicado. (31)

El tratamiento quirúrgico tiene diversas complicaciones relacionadas a la herida operatoria y la ostomía; también puede haber estenosis hasta en el 39% de los pacientes afectado, siendo más frecuente en colon, obstrucción intestinal secundaria a bridas y adherencias, formación de fistulas enterocutaneas, recurrencia de NEC, síndrome de intestino corto, falla hepática relacionada a este, etc. (29)

X. PRONÓSTICO

El aumento de la incidencia de NEC en las últimas décadas puede ser atribuido a los avances en la atención perinatal, que han permitido la supervivencia a recién nacidos prematuros el tiempo suficiente para desarrollar NEC. (7)

Alrededor del 20 – 40% de los pacientes que tienen neumatosis intestinal en el momento del diagnóstico no responde al tratamiento médico, y un 10 – 30% de estos fallece. (6)

XI. COMPLICACIONES

Las complicaciones postoperatorias precoces consisten en infección y dehiscencia de la herida y problemas con la estoma (prolapso, necrosis). Alrededor de un 10% de los pacientes tratados médicamente y quirúrgicamente, desarrolla complicaciones tardías como estenosis intestinal en la zona de la necrosis. La resección de la estenosis es curativa. Después de la resección intestinal masiva, las complicaciones de la NEC posoperatorias abarcan el síndrome del intestino corto (malabsorción, retraso del crecimiento, malnutrición), complicaciones relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales (sepsis, trombosis) e ictericia colestásica. Los recién nacidos prematuros con NEC que requieren intervención quirúrgica o que presentan bacteriemia concomitante tienen más riesgo de trastorno del crecimiento y del desarrollo neurológico. (6)

Las complicaciones extraintestinales: tienen un mayor riesgo de desarrollar sepsis, displasia broncopulmonar y el retraso del desarrollo neurológico. Un reciente estudio retrospectivo, encontró que los bebés que habían

experimentado un episodio de NEC están en mayor riesgo de microcefalia, baja estatura y retraso en el desarrollo. (14)

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Enterocolitis necrotizante: Es la emergencia gastrointestinal más común en el recién nacido, es un trastorno que se manifiesta por una necrosis isquémica de la mucosa intestinal. Se asocia con la inflamación, invasión de organismos que forman gas entérico, y la disección de gas en la capa muscular y el sistema venoso portal. (2)

Nacido vivo: Denominación usada para registrar un nacimiento siempre que el neonato en algún momento después de llegar al mundo respire de manera espontánea o muestre cualquier otro signo de vida. (32)

Periodo perinatal: Lapso posterior al nacimiento de un feto después de las 20 semanas de gestación que concluye a los 28 días de edad posnatal. Cuando las tasas perinatales se basan en el peso al nacer más que en la edad gestacional, se recomienda definir al periodo perinatal como de inicio a los 500g. (32)

Factores de riesgo: Variable endógena o exógena al individuo, controlable, que precede al comienzo de la enfermedad y que está asociada a un incremento de la probabilidad de aparición de la misma y a la que se le puede atribuir “responsabilidad” de la enfermedad. (33)

Peso bajo al nacer: Recién nacido con peso de menos de 2500g. (32)

Peso muy bajo al nacer: Recién nacido con peso menor 1500g. (32)

Peso extremadamente bajo al nacer: Recién nacido con peso menor de 1000g. (32)

Recién nacido a término: Un sujeto nacido en cualquier momento después de cumplir 37 semanas de gestación y hasta las 42 semanas (260 a 294 días). (32)

Recién nacido prematuro: Un neonato antes de cumplir las 37 semanas de gestación (el día 259). (32)

Preeclampsia: Síndrome específico de embarazo que puede afectar a todos los sistemas orgánicos, definido por hipertensión gestacional con proteinuria. (34)

Corioamnionitis: Inflamación aguda de las membranas placentarias (amnios y corion), de origen infeccioso que se acompaña de la infección del contenido amniótico, esto es, feto, cordón y líquido amniótico. Es causa importante de morbilidad materna y fetal, incluyendo el parto prematuro y la sepsis neonatal. (35)

Control prenatal: Es una oportunidad de comunicación directa con la gestante y su pareja o acompañante para ofrecerle la información y orientación que promueva la construcción conjunta de conocimientos, la aceptación y practica de conductas saludables y la toma de decisiones responsables y oportunas en el proceso del embarazo, parto, puerperio y cuidados del recién nacido, según lo estipulado en la norma técnica deben ser como mínimo seis. (36)

Edad Gestacional (Capurro): La edad gestacional es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual, el método de Capurro es un criterio utilizado para estimar la edad gestacional de un neonato. El test considera el desarrollo de cinco parámetros fisiológicos (forma de la oreja, tamaño de la glándula mamaria, formación del pezón, textura de la piel, pliegues plantares) y diversas puntuaciones que combinadas dan la estimación buscada. Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional: prematuros extremos (<28 semanas) muy prematuros (28 a <32 semanas) prematuros moderados a tardíos (32 a <37 semanas) (6)

Ruptura prematura de membranas prolongada: Es la rotura espontánea de las membranas corioamnióticas mayor de 18 horas producida antes del inicio del trabajo de parto, en una gestación posterior a las 22 semanas de gestación. (37)

Apgar: Es un método de evaluación de la adaptación y vitalidad del recién nacido tras el nacimiento. Se lleva a cabo al minuto y a los cinco minutos de nacer. (38)

Mortalidad: Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. (39)

Tasa de mortalidad neonatal: Es el número de recién nacidos que mueren antes de alcanzar los 28 días de edad, por cada 1.000 nacidos vivos en un año determinado. (32)

CAPITULO III

3. FORMULACIÓN DE HIPOTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.1. HIPOTESIS

Los factores de riesgo perinatales si se encuentran asociados a la mortalidad de pacientes con enterocolitis necrotizante hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante junio del 2012 a diciembre del 2016.

- **Hipótesis Nula**

No existen factores de riesgo perinatales que se asocien a mortalidad por enterocolitis necrotizante en el servicio de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional de Cajamarca durante junio del 2012 a diciembre del 2016.

- **Hipótesis Alternativa**

Los factores de riesgo perinatales que se asocian en mayor medida mortalidad por enterocolitis necrotizante en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante junio del 2012 a diciembre del 2016 son la prematuridad y el bajo peso.

3.2. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Variable Independiente:** Factores de riesgo perinatales

Definición conceptual: Según la OMS, factor de riesgo perinatal es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión durante el lapso posterior al nacimiento de un feto después de las 20 semanas de gestación y que concluye a los 28 días de edad posnatal. (32) (33)

Definición Operacional: Identificación de factores de riesgo perinatales por medio de una ficha de recolección de datos (Anexo 2), que se llenará con información presente en la historia clínica.

- **Variable Dependiente:** Mortalidad de recién nacidos por NEC

Definición conceptual: Los datos de mortalidad indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. (39)

Definición Operacional: Determinación del número de defunciones por enterocolitis necrotizante a través de historia clínica y libros de registro del servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca.

CAPITULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1. Población y muestra de estudio

Población

Está formado por 13 993 recién nacidos vivos en el Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo junio del 2012– diciembre del 2016.

Unidad de Análisis

La unidad de análisis está formada por cada uno de los neonatos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión con diagnóstico de enterocolitis necrotizante durante el periodo junio del 2012– diciembre del 2016.

Muestra

Los 89 casos con diagnóstico de enterocolitis presentados durante el periodo junio del 2012– Diciembre del 2016 gracias a la información del libro de registros del servicio de neonatología y los datos estadísticos del Hospital Regional de Cajamarca.

Técnica de muestreo no probabilístico a Juicio.

Tamaño muestra

Por presentar una prevalencia baja se trabajará con los 89 pacientes diagnosticados con enterocolitis necrotizante y hospitalizados en el servicio de

Neonatología durante el periodo de estudio, no se realiza cálculo del tamaño de muestra.

4.2. Diseño de la Investigación

Investigación tipo transversal, observacional, retrospectivo, analítico, casos y controles.

Casos: Pacientes neonatos hospitalizados en el Hospital Regional de Cajamarca que hayan sido o sean diagnosticados de enterocolitis necrotizante durante el periodo Junio del 2012– diciembre del 2016 y hayan muerto.

Criterios de Inclusión:

- Todos los RN con diagnóstico de NEC que fueron admitidos en el servicio de Neonatología y fallecieron, cuyo diagnóstico se encuentra registrado en la historia clínica.

Criterios de Exclusión:

- Malformaciones congénitas incompatibles con la vida
- Síndromes cromosómicos: trisomía 21, 18,13 con confirmación laboratorial.
- Información incompleta en historia clínica y que no cuenten con los datos básicos que requerimos para el presente trabajo.

Controles: Pacientes neonatos vivos, hospitalizados en el Hospital Regional de Cajamarca que hayan sido diagnosticados de enterocolitis necrotizante durante el periodo junio del 2012–diciembre del 2016.

Criterios de Inclusión:

- Todos los RN que fueron admitidos en el servicio de Neonatología, quienes desarrollaron NEC y sobrevivieron, cuyo diagnóstico se encuentra registrado en la historia clínica.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no tengan el diagnóstico confirmado de enterocolitis necrotizante.

4.3. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

a. Técnicas de recolección de datos

Técnicas e Instrumentos

- Libros de registro del Servicio de Neonatología: Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, intermedios y patológicos.
- Historia Clínica Neonatal
- Ficha de recolección de datos. (ANEXO 2)

b. Análisis estadístico de datos

Se realizó la búsqueda de casos y controles en el libro de registro de pacientes del servicio de neonatología. Una vez identificado los casos y controles se hizo una búsqueda de las historias clínicas respectivas, para el llenado de la ficha de recolección de datos. Realizado el proceso se realizó el

llenado de la base de datos diseñada la hoja de cálculo Excel 2016 y software especializado Minitab 17

El análisis estadístico es descriptivo, con cuadros, gráficos e indicadores de %, inferencial con el test de Chi cuadrado X^2 para la asociación de factores de las características clínicas y factores de riesgo de ambos grupos, a su vez se aplicará el análisis de regresión logística múltiple. Para los odds ratio y Los resultados obtenidos se compararán con lo encontrado en la literatura para realizar la discusión respectiva.

CAPITULO V:

RESULTADOS

En el presente estudio se evaluaron 89 pacientes con el diagnóstico de NEC, de los cuales se identificaron 26 casos y 63 controles, todos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

La prevalencia de NEC durante el periodo enero 2013 a diciembre del 2016 fue 3,9 de 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad de mortalidad específica de 1.7 por 1000 nacidos vivos. (Tabla y Gráfico N° 1)

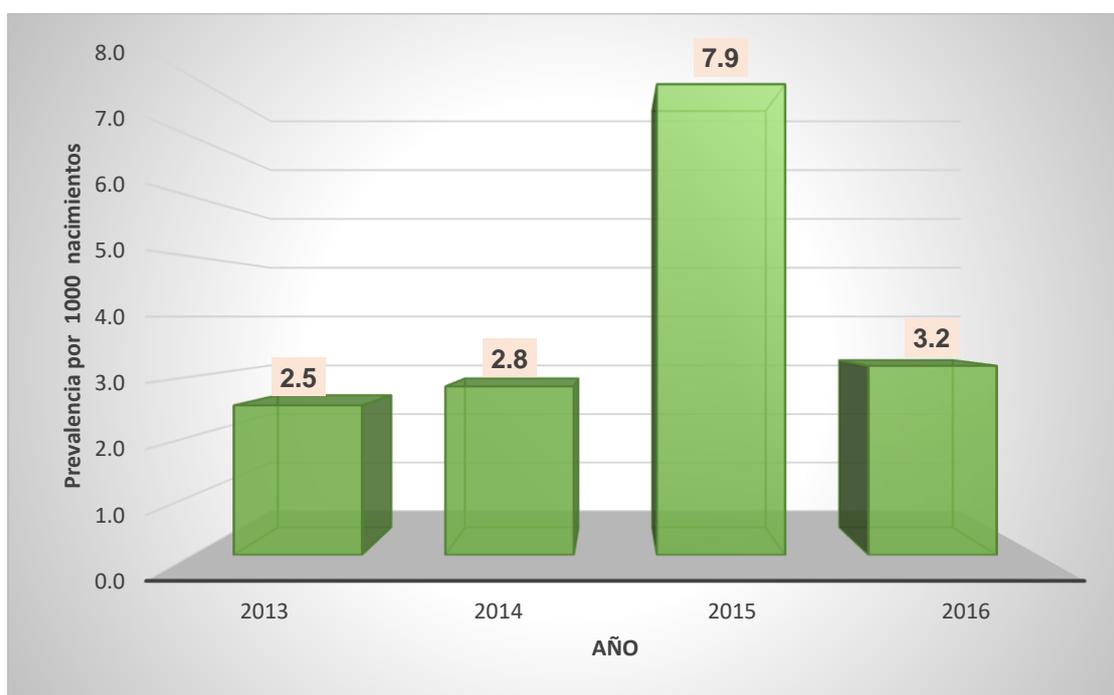
TABLA N°01: Prevalencia y tasa de mortalidad específica de enterocolitis necrotizante (NEC) en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.

AÑO	N° DE RECIEN NACIDOS (RN) VIVOS	N° RN CON DIAGNOSTICO DE NEC	PREVALENCIA	TASA DE MORTALIDAD ESPECÍFICA
2013	3574	9	2,5 de 1000	8,4 de 10000
2014	3529	21	2,8 de 1000	3,12de 10000
2015	3429	34	7,9 de 1000	2,04 de10000
2016	3461	14	3,2 de 1000	8,7 de 10000
2013-2016	13993	78	3,9 de 1000	1, 7 de 10 000

Fuente: Informe Mensual Materno Perinatal – Hospital Regional de Cajamarca.

En la Tabla N°01, se presentan el número de nacimientos por año desde el 2013 al 2016 y el número de casos con diagnóstico de NEC, con lo cual se calculó la prevalencia y tasa de mortalidad específica por año y de los últimos 4 años.

GRÁFICA N°01: Prevalencia de enterocolitis necrotizante (NEC) en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Informe Mensual Materno Perinatal – Hospital Regional de Cajamarca.

En el Gráfica N°01, se observa que la prevalencia de NEC, ha ido incrementando con el transcurso de los años, en el 2013 fue de 2.5 por mil nacidos vivos, en el 2014 de 2.8 por mil nacidos vivos, en el 2015 de 7.9 por mil nacidos vivos y en el 2016 de 3.2 por mil nacidos vivos.

Con fines didácticos clasificaremos los factores perinatales asociados a mortalidad en pacientes con NEC, en tres grupos, características del recién

nacido (Tabla N°02), factores maternos (Tabla N°03) y características de la enfermedad. (Tabla N°04). Dividimos la presentación de los resultados del estudio de la patología de acuerdo a los factores que no están asociados a la mortalidad y finalmente los que incrementan el riesgo mortalidad por NEC.

TABLA N°02: Características del recién nacido asociadas a mortalidad por NEC en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.

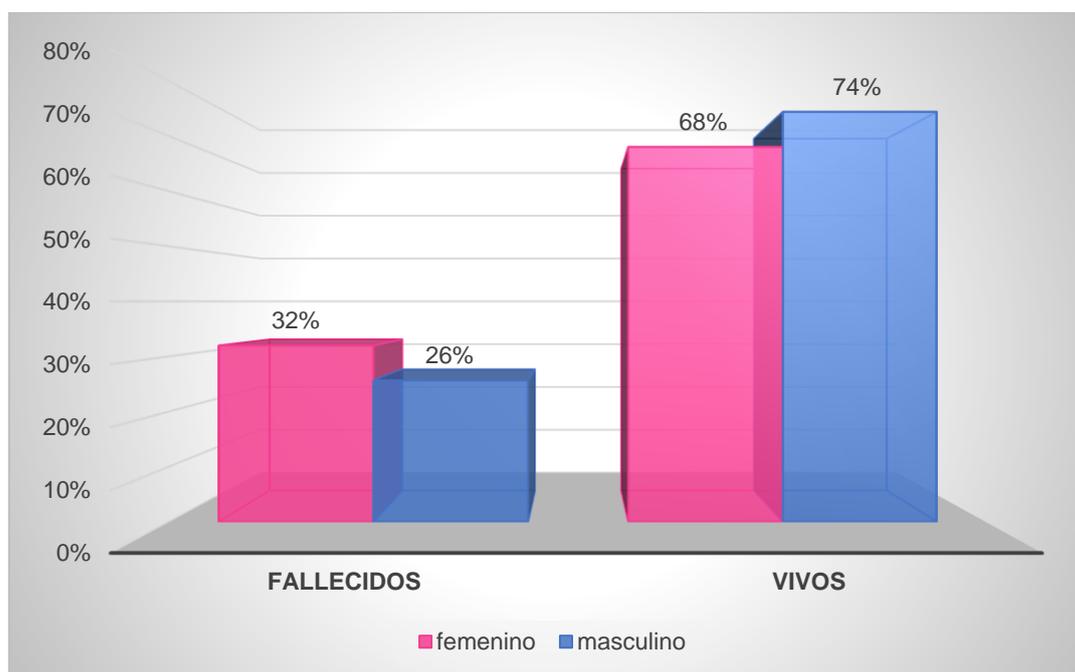
Categoría		CASOS (Fallecidos)		CONTROLES (Vivos)		TOTAL		OR
		N	% fila	N	% fila	N	% Columna	
		26	29%	63	71%	89	100%	
sexo	femenino	16	32%	34	68%	50	56%	p>0,05 no significativo
	masculino	10	26%	29	74%	39	44%	
Edad gestacional	muy prematuros	6	60%	4	40%	10	11%	p>0,05 no significativo
	prematuros moderados	17	30%	39	70%	56	63%	
	A termino	3	13%	20	87%	23	26%	
Peso al nacer	>2500g	3	19%	13	81%	16	18%	p>0,05 no significativo
	<2500g	10	22%	35	78%	45	51%	
	<1500g	9	39%	14	61%	23	26%	
	<1000g	4	80%	1	20%	5	6%	
Apgar_1	3 ó Menos	6	75%	2	25%	8	9%	0.4178 p= 0,044
	De 4 a 6	12	35%	22	65%	34	38%	
	De 7 a 10	8	17%	39	83%	47	53%	
Apgar_2	De 4 a 6	9	50%	9	50%	18	20%	p>0,05 no significativo
	De 7 a 10	17	24%	54	76%	71	80%	
Grupo sanguíneo	A	6	43%	8	57%	14	16%	p>0,05 no significativo
	B	0	0%	2	100%	2	2%	
	O	20	27%	53	73%	73	82%	

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y el análisis estadístico del Minitab17.

Según la Tabla N°02, podemos observar que el género tuvo una distribución en los casos de 16 pacientes de sexo femenino y 10 de sexo masculino, en el grupo de controles 34 pacientes fueron de sexo femenino y 29 de sexo masculino.

El género que predominó en el grupo de casos fue el femenino 16 casos (32%), controles 34 (68%) ($p > 0,05$) (Gráfico N°02)

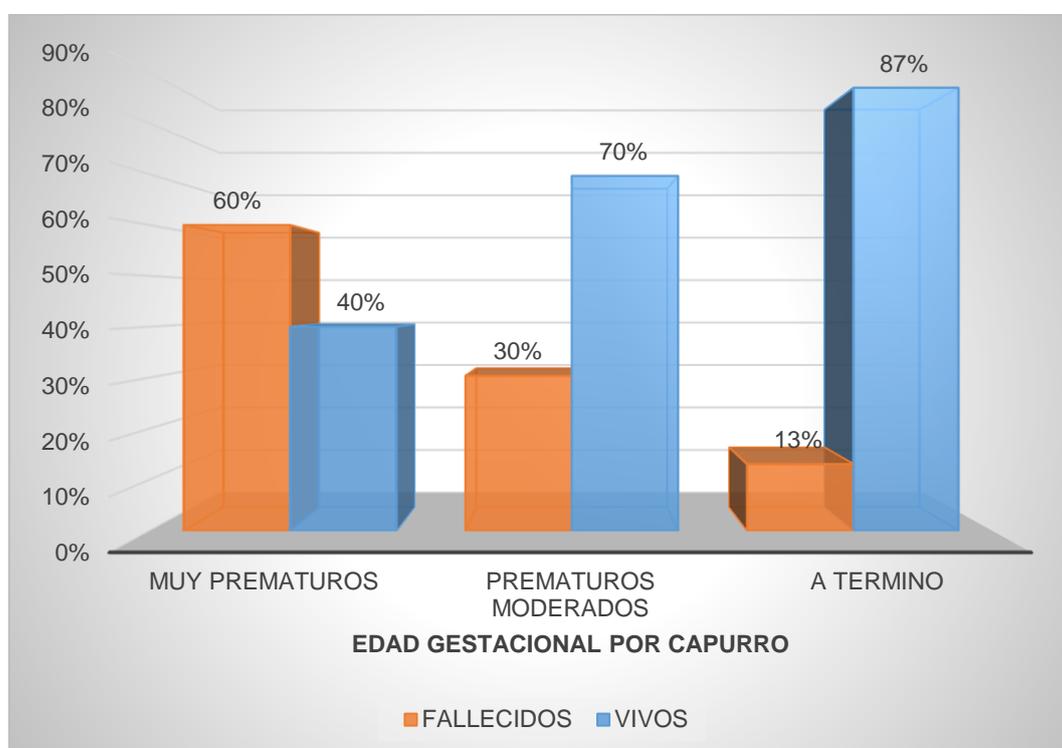
GRÁFICA N°02: Distribución de NEC según el género de fallecidos y vivos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

En la Tabla N°02 y Gráfica N°03, se puede constatar, que la edad gestacional promedio por Capurro estimada al nacimiento fue en los casos 33.07 semanas y en los controles 35.07 ($p>0,05$)

GRÁFICA N°03: Distribución de NEC en casos y controles en relación a la edad gestacional en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.

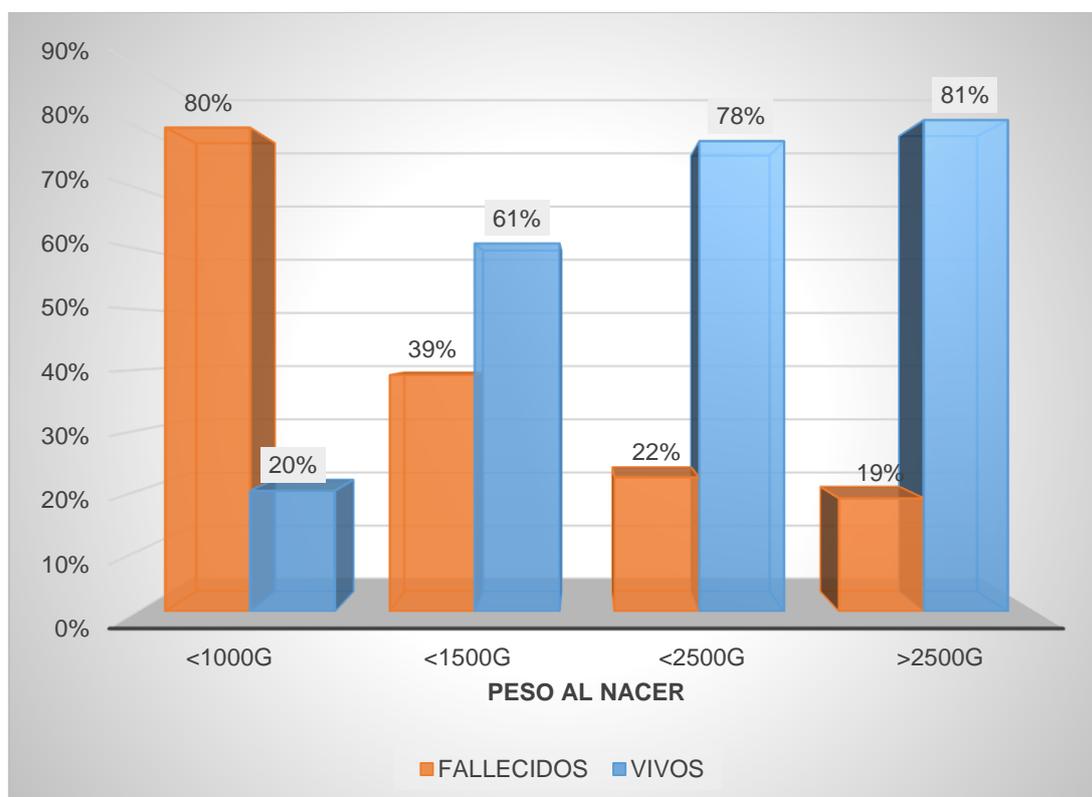


Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

El Gráfica N°03, representa la distribución de la edad gestacional según el grupo de casos y controles, se puede apreciar que en el rango de muy prematuros el 60% es de fallecidos (casos) y 40% vivos (controles), prematuros moderados 30% casos y 70% controles y a término 13% casos y 87% controles.

El peso promedio al nacer fue de 1645gr. en los casos ($p>0,05$) y en los controles 2040.5gr. ($p>0,05$) (Tabla N°02) (Gráfica N°04).

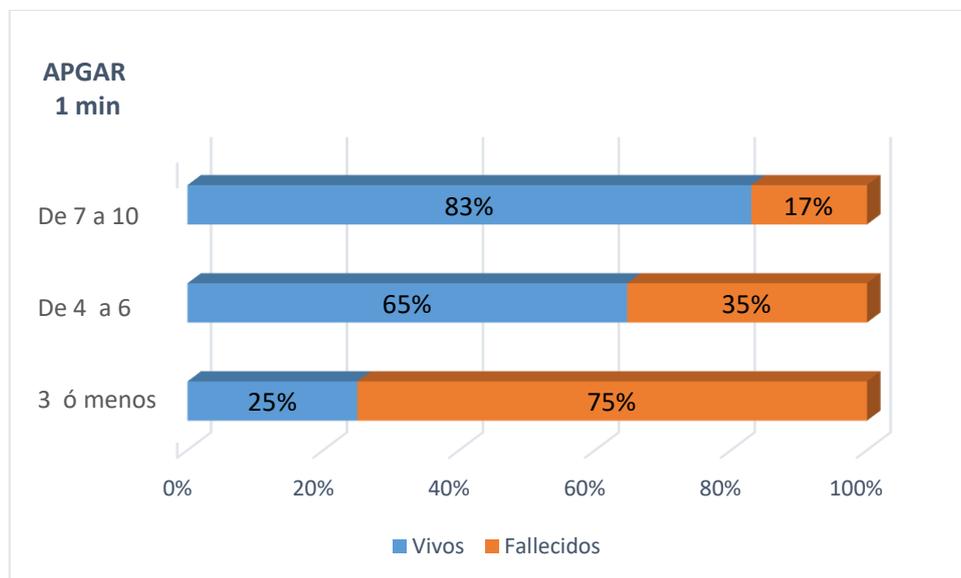
GRÁFICA N°04: Distribución de NEC en casos y controles según el peso al nacer en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

La Tabla N°02, también permite identificar que el promedio de APGAR a los cinco minutos fue de 7.76 (5-10) en los casos y en los controles 8.46 (5-9) ($p>0,05$). Respecto al grupo sanguíneo ($p>0,05$), tuvieron grupo A+, 6 pacientes 43% de casos y 8 pacientes 57% de controles; grupo B+, ningún caso y 2 controles; grupo O+ 20 pacientes 27% casos y 53 controles 73%.

GRÁFICA N°05: Distribución de la mortalidad por NEC en casos y controles asociada al APGAR 1 min en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

De las características del recién nacido la única que tiene significancia estadística es el APGAR al min ($p=0,044$) ($OR= 0.4178$). (Tabla N°02)

En el Gráfica N°05, se aprecia que conforme disminuye el APGAR aumenta el porcentaje de casos.

Los factores maternos no asociados a mortalidad por NEC, son la historia de RPM prolongado que estuvo presente en 14 de los casos (41%) y en los controles 20(59%) ($p>0,05$), el tipo de parto, con mayor frecuencia se realizó parto vaginal 17 en casos (32%), 36 en controles (68%) ($p>0,05$). De igual manera no se observó diferencias estadísticas significativas para el CPN ($p>0,05$); el antecedente de Pre Eclampsia ($p>0,05$) (Tabla N°03)

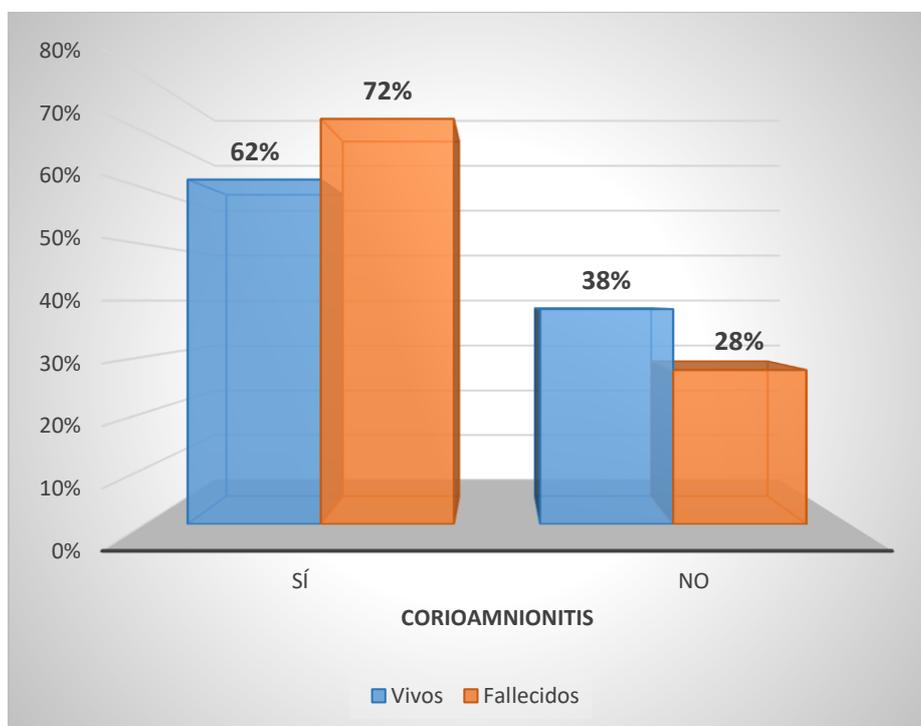
TABLA N°03: Factores maternos asociados a mortalidad en pacientes con NEC hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.

Categoría		CASOS		CONTROLES		TOTAL		OR
		N	% fila	N	% fila	N	% Columna	
		26	29%	63	71%	89	100%	
Tipo de parto	vaginal	17	32%	36	68%	53	60%	p>0,05 no significativo
	cesárea	9	25%	27	75%	36	40%	
Controles prenatales	Si	15	23%	51	77%	66	74%	p>0,05 no significativo
	No	11	48%	12	52%	23	26%	
THG	Si	7	35%	13	65%	20	22%	p>0,05 no significativo
	No	19	28%	50	72%	69	78%	
RPM prolongado	Si	14	41%	20	59%	34	38%	p>0,05 no significativo
	No	12	22%	43	78%	55	62%	
Corioamnionitis	Si	5	38%	8	62%	13	15%	10.9902 p= 0,008
	No	21	28%	55	72%	76	85%	
Edad materna	17 ó menos	6	38%	10	63%	16	18%	1.1142 p= 0,017
	18 a 22	4	25%	12	75%	16	18%	
	23 a 30	11	35%	20	65%	31	35%	
	36 ó más	4	25%	12	75%	16	18%	

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y el análisis estadístico del Minitab17.

La información que se contempla en la Tabla N°03, permite reconocer los factores que tienen significancia estadística como factores de riesgo que influyen en la mortalidad por NEC, siendo estos, el antecedente de corioamnionitis y la edad materna.

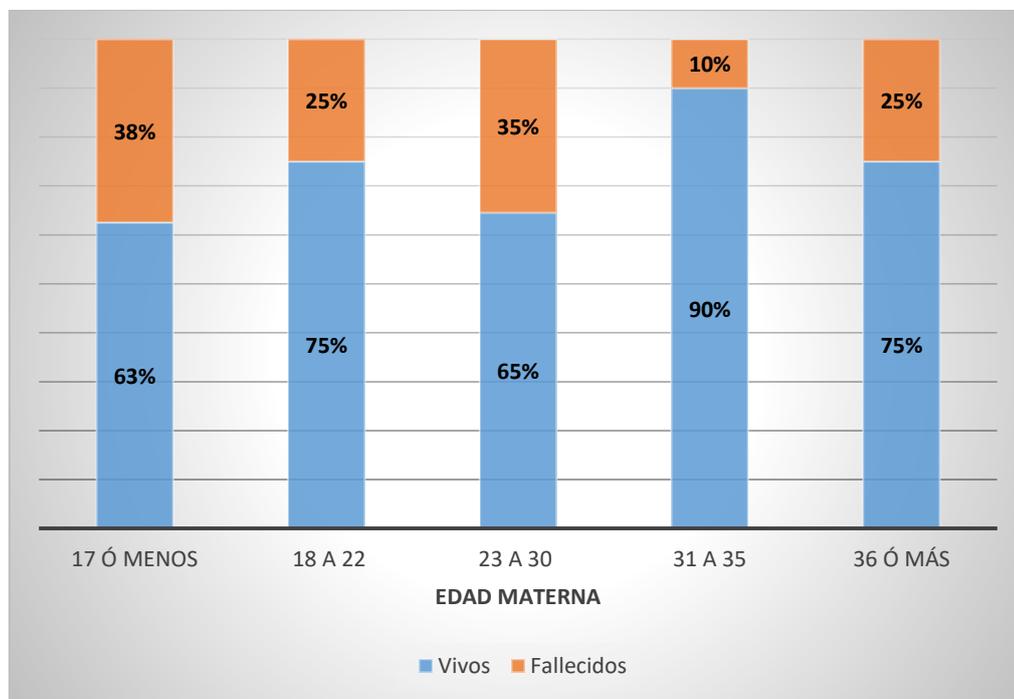
GRÁFICA N°06: Distribución de la mortalidad por NEC según el antecedente de corioamnionitis en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

La corioamnionitis condición prenatal presente en 5 casos (38%) y 8 controles (62%) ($p=0,008$) ($OR= 10.990$); el tiempo de hospitalización 16 casos (38%) permanecieron de 16 a 30 días hospitalizados y 26 controles (62%) ($p=0,001$) ($OR= 0.940$); el APGAR al min ($p=0,044$) ($OR= 0.4178$). (Tabla N°03) (Gráfica N°05)

GRÁFICA N°07: Distribución de la mortalidad por NEC según la edad materna en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

La Edad Materna, la media de Edad fue de 26.5 años, y observamos que si existe relación ($p=0.017$, $OR= 1.1142$) entre los pacientes que fallecen por NEC y la edad materna, siendo la media 29.38 en los casos y 25.31 en los controles. (Tabla N°03) (Gráfica N°06)

Cuando realizamos el análisis de regresión logística binaria para variables categóricas binarias y continuas, el resultado de MINITAB 17, fue significativo como factor de riesgo para mortalidad por NEC, en las siguientes variables (Tabla N°04):

TABLA N°04: Características de la enfermedad asociadas a mortalidad por NEC en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.

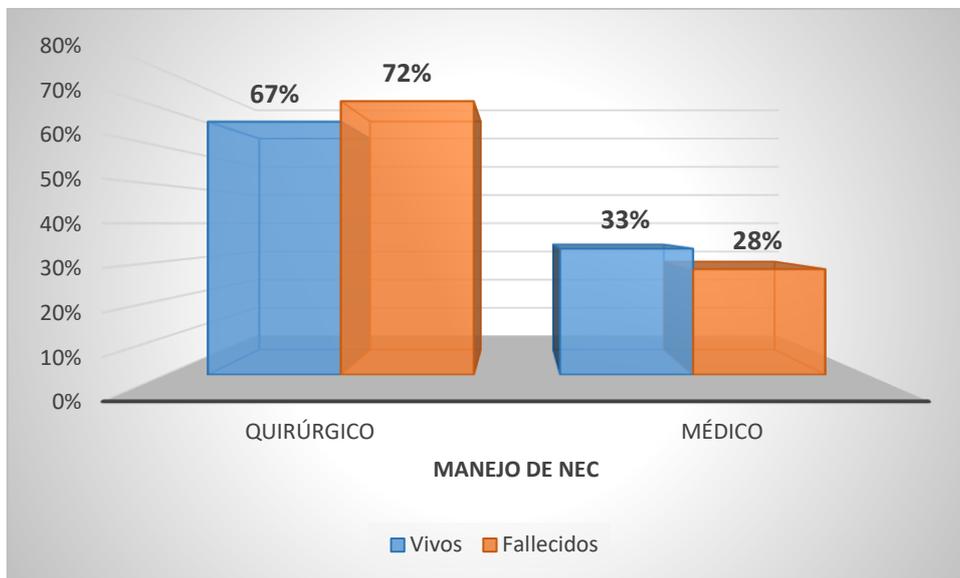
Categoría		FALLECIDOS		VIVOS		TOTAL		OR
		N	% fila	N	% fila	N	% Columna	
		26	29%	63	71%	89	100%	
Manejo de NEC	Quirúrgico	7	33%	14	67%	21	24%	5.7381 p= 0,007
	Medico	19	28%	49	72%	68	76%	
Tiempo de hospitalización	5 ó menos	5	42%	7	58%	12	13%	0.9406 p= 0,001
	De 6 a 10	3	14%	18	86%	21	24%	
	De 11 a 15	2	14%	12	86%	14	16%	
	De 16 a más	16	38%	26	62%	42	47%	
Estadío de NEC	Estadío I	5	16%	27	84%	32	36%	14.1615 p= 0,000
	Estadío II	12	39%	19	61%	31	35%	
	Estadío III	9	35%	17	65%	26	29%	

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y el análisis estadístico del Minitab17.

En la Tabla N°04, se identifica como factores de riesgo al manejo de NEC, tiempo de hospitalización y estadio de NEC.

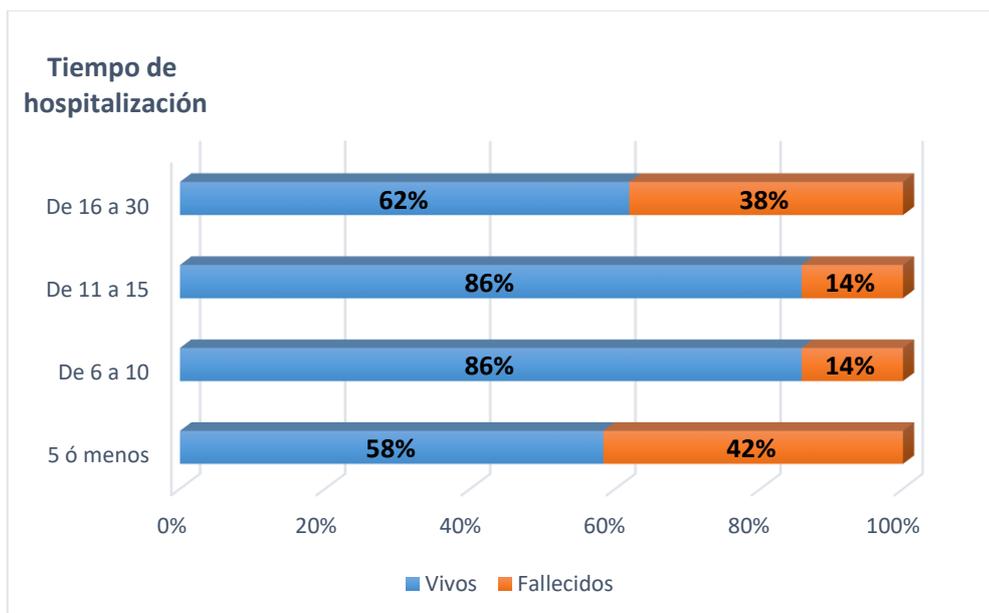
En relación al manejo quirúrgico en 7 casos (33%), 14 controles (67%), manejo médico 19 casos (28%), 49 controles (72%) (p=0.007), (OR=5.7381). (Tabla N°04) (Gráfica N°08)

GRÁFICA N°08: Distribución de la mortalidad por NEC según el manejo en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



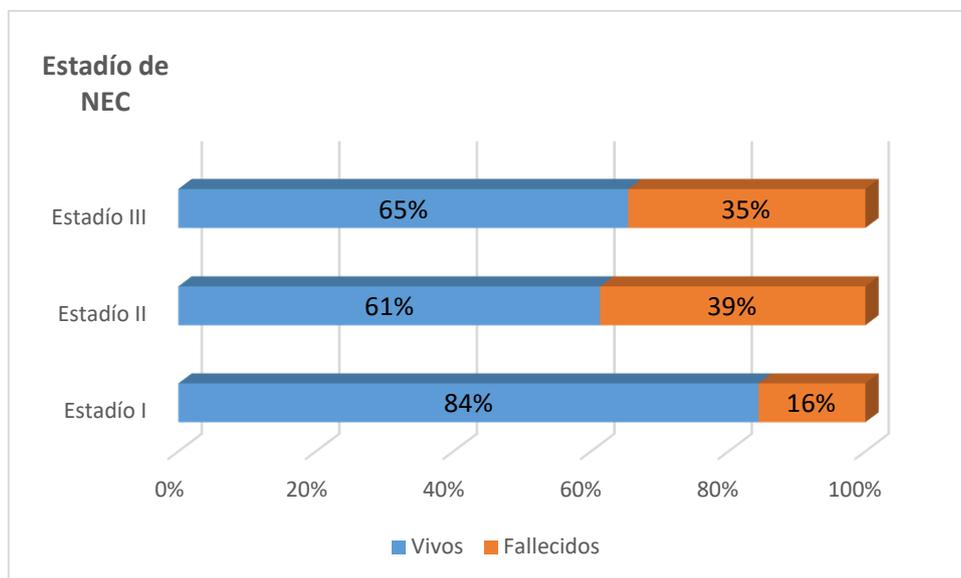
Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

GRÁFICA N° 09: Distribución de la mortalidad por NEC según el tiempo de hospitalización en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

GRÁFICA N°10: Distribución de la mortalidad de pacientes con NEC según el estadio de Bell en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca en los años 2013-2016.



Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC.

El estadio de NEC según clasificación de Bell Modificado, en estadio I (16%), estadio II (39%), estadio III (35%), en los casos; los controles en estadio (84%), estadio II (61%), estadio III (65%) ($p=0.007$) ($OR=5.738$). (Tabla N°04) (Gráfica N°07)

TABLA N°05: Media, desviación estándar y coeficiente de variación para edad, tiempo de hospitalización y APGAR.

Indicador	Edad	Time de hospitalización	Apgar_1	Apgar_2
Media	26.5	20.6	6.9	8.3
Desviación estándar	8.5	18.3	1.6	1.2
Coeficiente de variación %	32%	89%	23%	15%

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y análisis estadístico del Minitab17.

TABLA N°06: Límites de confianza de los odds ratio de factores de riesgo con medición binaria.

Factor de Riesgo Binario	N	Vivos		Fallecidos		p	OR	IC 95%	
		frecuencia	% fila	Frecuencia	% fila			L inferior	L superior
	89	63	71%	26	29%				
Manejo de NEC									
Quirúrgico	21	14	67%	7	33%	0,007	5.7381	(1.5298;	21.5236)
Médico	68	49	72%	19	28%				
Corio- amnionitis									
Sí	13	8	62%	5	38%	0,006	10.990	(1.7715;	68.1818)
No	76	55	72%	21	28%				

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y análisis estadístico del Minitab17.

En la Tabla N°06 se observa los factores de riesgo con medición binaria, el manejo de NEC cuya distribución en los vivos es de 14 controles 67% con manejo quirúrgico y 49 controles 72% con manejo médico, en los fallecidos 7 casos 33% con manejo quirúrgico y 19 casos 28% con manejo médico, con límites de confianza (L inferior 1.5298; L superior 21.5236), $p=0,007$ y $OR= 5.7381$. El antecedente materno de corioamnionitis estuvo presente en 8 controles 62% y 5 casos 38%, con límites de confianza (L inferior 1.7715; L superior 68.1818), $p=0,006$ y $OR= 10.990$.

TABLA N°07: Límites de confianza de los odds ratio de factores de riesgo con medición continua.

Factor de Riesgo Continuo	N	Vivos		Fallecidos		p	OR	IC 95%	
		Frecuencia	% fila	frecuencia	% fila			L inferior	L superior
	89	63	71%	26	29%				
Edad						0.017	1.1142	(1.0122;	1.2266)
17 ó menos	16	10	63%	6	38%				
18 a 22	16	12	75%	4	25%				
23 a 30	31	20	65%	11	35%				
31 a 35	10	9	90%	1	10%				
36 ó más	16	12	75%	4	25%				
Tiempo de hospitalización						0.001	0.9406	(0.9015;	0.9815)
5 ó menos	12	7	58%	5	42%				
De 6 a 10	21	18	86%	3	14%				
De 11 a 15	14	12	86%	2	14%				
De 16 a 30	42	26	62%	16	38%				
Diagnóstico NEC						0.000	14.1615	(3.7197;	53.9153)
Estadío I	32	27	84%	5	16%		5		
Estadío II	31	19	61%	12	39%				
Estadío III	26	17	65%	9	35%				
Apgar 1						0,044	0.4178	(0.1797;	0.9713)
3 ó Menos	8	2	25%	6	75%				
De 4 a 6	34	22	65%	12	35%				
De 7 a 10	47	39	83%	8	17%				

Fuente: Historias clínicas de archivo del HRC y análisis estadístico del Minitab17.

En la Tabla N°07 se observa los factores de riesgo con medición continua y sus límites de confianza, la edad materna (L inferior 1.0122; L superior 1.2266), $p=0,017$ y $OR= 1.1142$. El tiempo de hospitalización (L inferior 0.9015; L superior 0.9815), $p=0,001$ y $OR= 0.9406$. . El diagnóstico de NEC (L inferior 3.7197; L superior 53.9153), $p=0,000$ y $OR= 14.1615$. El APGAR al minuto (L inferior 0.1797; L superior 0.9713), $p=0,044$ y $OR= 0.4178$.

CAPITULO VI:

DISCUSIÓN

A pesar de los adelantos de la medicina actual la enterocolitis necrotizante sigue teniendo una prevalencia alta en las Unidades de cuidados intensivos neonatales; la prevalencia que obtuvimos el Servicio de Neonatología del HRC en el periodo 2013 a diciembre del 2016 fue 3,9 de 1000 nacidos vivos y una tasa de mortalidad de mortalidad específica de 1.7 por 1000 nacidos vivos inferior a la de 9.2% reportada en el estudio realizado por Bracho – Blanchet y col. (7)

En la investigación realizada no se encontró diferencia estadística en cuanto a género entre recién nacidos con NEC vivos y fallecidos, sin embargo, existe predominio en la afectación del género femenino, pero según La Jara Núñez (10), en un estudio retrospectivo muestran que los varones son más afectados.

La edad gestacional promedio por Capurro estimada al nacimiento fue en los casos 33.07 semanas y en los controles 35.07, siendo estadísticamente no significativo ($p>0,05$). Sin embargo, según la literatura, la prematuridad se considera el factor de riesgo aislado más importante para el desarrollo de la NEC (4), lo que coincide con el reporte de Gorriti Siappo (9) donde la edad gestacional menor 28 semanas aumenta 2 veces el riesgo de muerte en pacientes con NEC (OR: 2.12; $p<0.05$).

Otro factor ampliamente estudiado es el peso al nacer, según el estudio realizado por Gorroti Siappo (9), el muy bajo peso al nacer es el principal factor que interviene en la mortalidad neonatal y en algunos problemas de salud a largo plazo como el retraso mental, la parálisis cerebral y deficiencias en la función del pulmón, de la vista y de la audición. En relación a ello, en nuestro trabajo no encontramos diferencias en el peso, fue de 1645gr. en los casos y en los controles 2040.5gr. ($p>0,05$) y ambos pertenecen a la categoría de recién nacidos de bajo peso, sin embargo, no mostro mayor asociación.

Respecto del puntaje de APGAR, según la bibliografía, existe una relación estrecha entre la puntuación baja a los 5 minutos y la muerte del neonato, en nuestro estudio al igual que el realizado por La Jara Núñez (10), no se encuentra diferencia significativa, en los casos el promedio fue de 7.76 y en los controles 8.46 ($p>0,05$); sin embargo, se halló un mínimo aumento del riesgo de muerte por NEC, en pacientes con APGAR al minuto menor de 4, en los casos el promedio fue de 5.96 y en los controles 7.33 ($p=0,044$) (OR= 0.4178).

Dentro de los factores maternos relacionados a NEC, se buscó encontrar asociación de los controles prenatales con la mortalidad por NEC, pero no hubo diferencias entre el grupo de casos y controles, así como tampoco hubo significancia en el tipo de parto ($p>0,05$); por otro lado, la ruptura prematura de membranas estuvo presente en 14 de los casos (41%) y en los controles 20(59%) ($p>0,05$), que como se demostró en el estudio no tiene significancia, por el contrario la corioamnionitis que compromete a las membranas

placentarias y al feto, es causa importante de morbilidad materna y fetal, incluyendo el parto prematuro (34), en nuestra investigación estuvo presente en 5 casos (38%) y 8 controles (62%) ($p=0,008$) (OR= 10.990).

Se implicó como factores de riesgo en la aparición de NEC, condiciones que limitan la circulación intestinal, entre ellos el antecedente de preeclampsia ($p>0,05$) por ser un factor materno que como parte de su fisiopatología cursa con una hipoxemia relativa que conlleva a que el feto priorice la perfusión de órganos diana (22), pero en nuestro estudio el análisis estadístico no encontró una relación significativa.

Por otro lado, la bibliografía sustenta la asociación con el grupo sanguíneo AB sugiere que los epitopes del grupo sanguíneo AB que se sabe que se expresan en los enterocitos neonatales pueden ser vulnerables a los anticuerpos del suero en productos sanguíneos, favoreciendo así las complicaciones de la NEC (23), sin embargo, en mi estudio estadísticamente no tiene significancia ($p>0,05$).

Las variables significativas en el análisis estadístico fueron: El estadio de NEC según clasificación de Bell Modificado, el estadio III mostró una asociación significativa con requerir tratamiento quirúrgico y con mortalidad, lo que se explica por las características propias de dicho estadio, resultado que coincide con lo que reporta Bracho – Blanchet y col. (7), donde los pacientes con diagnóstico de estadio III de la enfermedad, tenían 47 veces más riesgo de morir por NEC ($p = < 0.001$, OR = 47.5).

En relación al manejo que recibieron, el manejo quirúrgico incremento el riesgo de mortalidad por NEC ($p=0.007$), ($OR=5.7381$), como refiere Bracho – Blanchet y col. (7), en su trabajo donde los pacientes requirieron de cirugía en el 10.4% de todos los casos y aumentó el riesgo de muerte 47 veces ($p = < 0.001$, $OR = 47.5$), en nuestra investigación se observó que fueron intervenidos quirúrgicamente 7 casos (33%) y el riesgo de muerte es 5 veces mayor, es probable que el aumento de mortalidad asociado al manejo quirúrgico se deba a que en nuestra unidad existe debilidades en la sospecha y manejo oportuno de la enfermedad desde el primer signo clínico.

La Edad Materna tiene relación ($p=0.017$, $OR= 1.1142$) con los pacientes que fallecen por NEC, en la actualidad se ha estudiado ampliamente la edad materna y su asociación con diversas patologías (40), este estudio corrobora que en el extremo inferior de la vida de una gestante hay mayor riesgo de que el recién nacido con NEC muera y este riesgo aumenta directamente proporcional a la edad. Así mismo la significancia del tiempo de hospitalización es baja ($p=0,001$) ($OR= 0.940$), el riesgo de muerte por NEC incrementa en 0.9 veces más en pacientes con mayor estancia hospitalaria, probablemente esto se deba a que ah mayor estancia hospitalaria los pacientes son vulnerables a infecciones intrahospitalarias que comprometen su vulnerable sistema inmune.

CAPITULO VII:

CONCLUSIONES

- La prevalencia de NEC en pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo enero del 2013 a diciembre del 2016 fue de 3.9 de 1000 nacidos vivos.
- La tasa de mortalidad específica fue de 1.7 por 1000 nacidos vivos.
- Los principales factores perinatales de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con NEC hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca durante el periodo junio del 2012 a diciembre del 2016, son: El estadio de NEC, el manejo quirúrgico, la edad materna, la corioamnionitis, el tiempo de hospitalización.
- La edad gestacional y el sexo del recién nacido son factores de riesgo que no tuvieron significancia estadística.
- El peso al nacimiento no se considera como factor de riesgo.
- El manejo quirúrgico demostró ser un factor de riesgo con significancia estadística asociado a mortalidad en pacientes con NEC.

CAPITULO VIII:

RECOMENDACIONES

Identificación temprana de factores maternos que predispongan a enterocolitis necrotizante como la edad materna y el desarrollo de corioamnionitis.

La identificación de los factores de riesgo mencionados debería ser tomada en cuenta como base para desarrollar estrategias preventivas que minimicen el desenlace fatal en esta patología.

Es importante continuar realizando estudios debido a que en nuestro entorno no se conocen a fondo los factores asociados al riesgo de muerte en los recién nacidos con NEC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Richard J Schanler M. Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. [en línea].; 2016 [citado 14 noviembre 2016].
Disponible en:
[https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns?source=search_result.necrotizing.](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns?source=search_result.necrotizing)
2. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. [en línea].; 2012 [citado 14 noviembre 2016]. Disponible en:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682387.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682387)
3. Jeannette Avila Vargas-Machuca; Mario Tavera Salazar; Ministerio de Salud- (Perú); Dirección General de Epidemiología. (Perú). Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011 – 2012. Informe de mortalidad. Lima: MINISTERIO DE SALUD, Lima; 2013. Report No.: ISBN.
4. Hunter C, Upperman J, Ford HR CV. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis. [en línea].; 2011 [citado 14 noviembre 2016]. Disponible en:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091350.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091350)
5. Richard J Schanler M, Abrams SA, Kim MS. Management of necrotizing enterocolitis in newborns. [en línea].; 2015 [citado 22 noviembre 2015].
Disponible en:
[http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns.](http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns)

6. Kliegman , Behrman , Stanton , GEME S, Schor. Cap.96 Transtornos del aparato digestivo. In DRK , editor. Nelson. Tratado de Pediatría. Decima ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013. p. 630-632.
7. Bracho-Blanchet E, Torrecilla-Navarrete. Factores pronostico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante. [en línea].; 2015 [citado 20 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-factores-pronostico-mortalidad-neonatos-con-S0009741115000882>.
8. Quispe Flores GA. Factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en. [en línea]. Lima; 2013 [citado 21 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/handle/123456789/2921>.
9. Gorritti Siappo K. Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso en el Hospital de Apoyo de Sullana II-2 en los años 2012-2013. Tesis doctoral. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego, La libertad; 2014.
10. La Jara Nuñez J. Factores de riesgo perinatales para enterocolitis necrotizante perforada en neonatos pretérmino. Tesis doctoral. Lima: USMP, Lima; 2015.
11. Ahmet Guven B, Gundogdu G. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. [en línea].; 2011 [citado 23 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://europepmc.org/abstract/med/22075339>.

12. Zhang Y, Ortega G. Necrotizing enterocolitis requiring surgery: outcomes by intestinal location of disease in 4371 infants. [en línea].; 2011 [citado 23 noviembre 2015]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21843711>.
13. Yee WH, Soraisham AS. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. [en línea].; 2012 [citado 22 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271701>.
14. Montes S, Carrasco C. Enterocolitis necrotizante complicada con neumatosis portal en un recién nacido. Reporte de caso. Revista Medica Herediana. 2014 Julio; 25(3).
15. Richard J Schanler M. Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. [en línea].; 2015 [citado 18 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns>.
16. Taeusch H, Ballard R, Gleason C. Avery's diseases of the newborn. In Saunders. eE, editor. Avery's diseases of the newborn. Octava ed. Cambridge, Massachusetts: Avery ME; 2010. p. 745-752.
17. Caplan MS, MD *. Prevention of necrotizing enterocolitis in newborns. [en línea].; 2012 [citado 18 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns>.

18. Young Youn C, MD. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. [en línea].; 2014 [citado 22 noviembre 2015]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316593/>.
19. Morales Leiva CPM. Leche materna como factor protector para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos prematuros de bajo peso al nacer. Tesis doctoral. Trujillo: Hospital Belén de Trujillo, La libertad; 2014. Report No.: ISBN.
20. Borrue N, Digestiu UdRdl, Barcelona. HGUVd. Revisión de enterocolitis necrotizante. [en línea].; 2010 [citado 25 noviembre 2015]. Disponible en:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4490/nbs1de1.pdf>.
21. Tamayo Perez ME, Arango Rivera MV. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. 2010 Octubre; 19(4).
22. Martínez LA. Scielo. [en línea].; 2011 [citado 25 noviembre 2015]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=752011000500009.
23. Haque K. Enterocolitis necrotizante. [en línea].; 2016 [citado 14 diciembre 2016]. Disponible en:
<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=89982>.

24. Romero DPO, Jiménez C. Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino. [en línea].; 2014 [citado 04 diciembre 2015]. Disponible en:
<http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=54256>.
25. Garrett TMM. UptoDate: Información general sobre el tratamiento rutinario del recién nacido sano. [en línea].; 2016 [cited 2016 enero 06. Disponible en:
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant?source=see_link§ionName=Apgar.
26. Gephart MSM, McGrath DJM, Effken DJA, Halpern DMD. Necrotizing Enterocolitis Risk. [en línea].; 2012 [citado 23 noviembre 2015]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357630/>.
27. González Pacheco N, Vierge Hernán E. Seguridad en el empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en prematuros. [en línea].; 2013 [citado 02 diciembre 2015]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S016112013000700015&script=sci_arttext.
28. Rebecca J, Raj S, Saravanan P. Entendiendo la Anestesia Pediátrica. segunda ed. Thirlwell JCyJ, editor. Argentina; 2010.
29. Struijs MC, Poley MJ, Meeussen CJ. Late vs early ostomy closure for necrotizing enterocolitis: analysis of adhesion formation, resource consumption, and costs. [en línea].; 2011 [citado 01 diciembre 2015]. Disponible en:
[http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(11\)00963-8/abstract](http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(11)00963-8/abstract).

30. Cáceres F, Franco D, Arboleda J, Cuesta P. Complicaciones asociadas a la colocación de catéteres umbilicales en neonatos. [en línea].; 2011 [citado 05 diciembre 2015]. Disponible en:
www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2007/sp072d.pdf.
31. Numanoglu A, Millar AJW. Necrotizing enterocolitis: Early conventional and fluorescein laparoscopic assessment. [en línea].; 2011 [citado 28 noviembre 2015]. Disponible en:
[http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(10\)01008-0/abstract](http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(10)01008-0/abstract).
32. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom. Williams: Obstetrica. In Twickler , Wendel , editors. Cap 1. Revisión general de la obstetricia. 23rd ed. Mexico: McGraw-Hill; 2010. p. 3.
33. Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo. [en línea].; 2015 [citado 10 noviembre 2015]. Disponible en:
http://www.who.int/topics/risk_factors/es/.
34. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom. Williams: Obstetrica. In Twickler , Wendel , editors. Cap. 34 Complicaciones obstetricas. Mexico: McGraw-Hill; 2010. p. 708.
35. Hospital Clínic de Barcelona. Sospecha de corioamnionitis y corioamnionitis clínica. [en línea].; 2015 [citado 18 noviembre 2016]. Disponible en:
https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/corioamnionitis.pdf.
36. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011 – 2012. [en línea].; 2015 [citado 04 diciembre 2015]. Disponible en:
<http://www.minsa.gob.pe/?op=51¬a=16564>.

37. SÁNCHEZ DP. Guías de práctica clínica y de procedimientos en obstetricia y perinatología. Guía clínica. Lima: Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima; 2010.
38. Asociación Española de Pediatría. [en línea].; 2012 [citado 22 noviembre 2016]. Disponible en:
<http://www.aeped.es/rss/en-familia/test-apgar>.
39. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad. [en línea].; 2015 [citado 10 noviembre 2015]. Disponible en:
<http://www.who.int/topics/mortality/es/>.
40. Gephart M, Spitzer , Effken. Scielo. [en línea].; 2014 [citado 21 noviembre 2015]. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600020.
41. Pinochet N, García C. Caso clínico-radiológico de enterocolitis necrotizante. Rev Chil Pediatr. 2012 Diciembre; 83(6).
42. Cáceres-Papadakis GU, Pérez-Villalobos HM, UgaldeFernández JH. Complicaciones asociadas a la colocación de cateter umbilical. Revista mexicana de pediatría. 2010 Marzo; 74(2).
43. Mally , Golombek , Mishra. Asociación de enterocolitis necrotizante con transfusiones electivas de glóbulos rojos en recién nacidos prematuros estables y en crecimiento.. [en línea].; 2009 [citado 04 diciembre 2015]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009195>.

44. El-Dib M, Narang S, Lee E. Transfusión de glóbulos rojos, alimentación y enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros. [en línea].; 2011 [citado 02 diciembre 2015]. Disponible en:
<http://www.nature.com/jp/journal/v31/n3/abs/jp2010157a.html>.
45. Organización Mundial de la Salud. Recien nacido. [en línea].; 2015 [citado 10 noviembre 2015]. Disponible en:
http://www.who.int/topics/infant_newborn/es/.

ANEXOS

ANEXO 1:

CRITERIOS DE BELL MODIFICADOS

Etapa	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA	NEC sospechada	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, vómitos, sangre en heces.	Normal o dilatación intestinal, íleo leve
IB	NEC sospechada	Igual	Sangrado rojo, brillante por recto	Igual
IIA	NEC probada, Levemente enfermo	Igual	Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, con o sin tensión abdominal	Dilatación intestinal, Íleo, neumatosis Intestinal
IIIB	NEC probada, Moderadamente Enfermo	Igual, más acidosis metabólica leve, y leve trombocitopenia	Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, sensibilidad abdominal definida, con o sin celulitis abdominal o masa en cuadrante inferior derecho	Igual que IIA, más gas en vena porta, con o sin ascitis
IIIA	NEC avanzada, severamente enfermo, intestino intacto	Igual como IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea severa, acidosis mixta, coagulación intravascular diseminada y neutropenia	Igual que arriba, más peritonitis generalizada, sensibilidad marcada y distensión del abdomen	Algunos como IIB, más ascitis definida
IIIB	NEC avanzada, severamente enfermo, intestino perforado	Igual a IIIA	Igual que IIIA	Igual que IIB, más neumoperitoneo

ANEXO 2:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENTEROCOLITIS NECROSANTE HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DE CAJAMARCA DESDE JUNIO DEL 2012 HASTA DICIEMBRE DEL 2016			
DATOS		RESPUESTA	
1. Nº HC			
2. Nº Ficha			
3. Tiempo hospitalización		GS: 0: A; + 1:B+; 2: O+; 3:AB; 4:A-; 5:B-; 6:O-	
4. Enterocolitis Necrotizante	5.1. Diagnostico establecido de NEC	0=estadio I 1=estadio II 2=estadio III	
	5.2. Manejo de NEC:	Medico = 1 / Quirúrgico = 0	
	5.3. Mortalidad	Si = 1 / No = 0	
5. Factores Prenatales	6.1. Edad Materna		
	6.2. Control Prenatal	Si = 1 / No = 0	
	6.3. THG: Preeclampsia	Si = 1 / No = 0	
	6.4. RPM prolongado	Si = 1 / No = 0	
	6.5. Corioamnionitis	Si = 1 / No = 0	
6. Factores neonatales	7.1. Tipo de Parto	Vaginal = 0 / Cesárea = 1	
	7.2. Edad gestacional (Capurro)	prematurados extremos (<28 semanas) =0 muy prematurados (28 a <32 semanas) =1 prematurados moderados a tardíos (32 a <37 semanas) = 2 >37semanas =3	
	7.3. Peso al nacer	>2500g = 0 <2500g = 1 <1500g = 2 <1000g = 3	
	7.4. Sexo	Masculino = 1 / Femenino = 0	
	7.5. Apgar	1min	En números enteros (1 al 10)
		5min	En números enteros (1 al 10)