

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES
PREMATUROS**

MARÍA JOSÉ NOCHEZ TAMAYO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Abril 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.01.218.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **María José Nochez Tamayo**

Registro Académico No.: **200310692**

No. de CUI: **1856852420101**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Neonatología**, el trabajo de TESIS **INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS**

Que fue asesorado por: **Dra. Ana Lorena Alvarez Castañeda, MSc.**

Y revisado por: **Dra. Ana Lorena Alvarez Castañeda, MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Abril 2022**

Guatemala, 24 de febrero de 2022.

FEBRERO 28, 2022.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlst



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Ciudad de Guatemala, 20 de julio de 2021

Doctora
María Victoria Pimentel
Coordinadora Específica
Maestría y Especialidades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS
Presente.

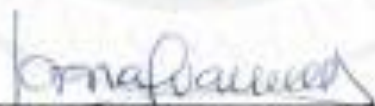
Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA JOSÉ NOCHEZ TAMAYO**, carné **200310692**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, el cual se titula **"INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la **Dra. Nochez Tamayo**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Ana Lorena Álvarez Castañeda
Médica Especialista "F"
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIAS


Dra. Ana Lorena Álvarez Castañeda, MSc.
Asesora de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Ciudad de Guatemala, 20 de julio de 2021

Doctora
María Victoria Pimentel
Coordinadora Específica
Maestrías y Especialidades
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Respetable Dra. Pimentel:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA JOSÉ NOCHEZ TAMAYO**, carné **200310692**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, el cual se titula **"INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS"**

Luego de la revisión, hago constar que la **Dra. Nochez Tamayo**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Ana Lorena Alvarez Castañeda
Médico Especialista "D"
HOSPITAL DE OBECO-OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Dra. Ana Lorena Alvarez Castañeda, MSc.

Revisora de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN UMT.BEP/277-2021
Guatemala, 07 de septiembre de 2021

Docente

Ana Lorna Alvarez Castañeda, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Docente Alvarez Castañeda:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

MARÍA JOSÉ NOCHEZ TAMAYO

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neonatología, registro académico 200310692. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS"

"ID Y ENTREGA A TODOS"

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

cc: Ardiro
LARC@iis-

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	i
RESUMEN.....	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS.....	18
3.1. General.....	18
3.2. Específicos	18
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	19
4.1. Tipo y diseño de la investigación.....	19
4.2. Unidad de análisis.....	19
4.3. Unidad de información	19
4.3.1. Población o universo	19
4.3.2. Muestra.....	19
4.4. Selección de los sujetos a estudio	20
4.4.1 Criterios de inclusión.....	20
4.4.2. Criterios de exclusión.....	20
4.5. Definición y operacionalización de las variables.....	20
4.6. Técnicas, procedimientos e Instrumentos utilizados a utilizar en la recolección de datos	22
4.6.1 Técnica.....	22
4.6.2 Procedimientos.....	22
4.6.3. Instrumentos	23
4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos	24
4.7.1 Plan de procesamiento de datos	24
4.7.2 Plan de análisis de datos	24
4.8 Alcances y límites de la investigación	25
4.8.1 Alcances	25
4.8.2 Límites	25
4.9 Aspectos éticos.....	25
V. RESULTADOS.....	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	33

6.1. Conclusiones.....	39
6.2. Recomendaciones	40
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
VIII. ANEXOS	46

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla No. 1.....	25
• Tabla No. 2.....	26
• Tabla No. 3.....	28
• Tabla No. 4.....	29
• Tabla No. 5.....	30
• Tabla No. 6.....	30
• Tabla No. 7.....	30
• Tabla No. 8.....	31
• Tabla No. 9.....	31
• Tabla No. 10.....	31

RESUMEN

La enterocolitis necrosante es la patología abdominal adquirida más frecuente, es por eso que el objetivo general de esta investigación fue determinar la incidencia de enterocolitis necrosante en pacientes prematuros, con un peso al nacer menor de 1500 gramos y menores de 34 semanas suplementados con lactobacillus reuteri, hospitalizados en el área de neonatología del Hospital de Gineco obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Para esto, se diseñó un estudio analítico longitudinal, el cual se realizó entre los meses comprendidos entre agosto de 2018 a junio del año 2019, donde se incluyeron a ciento veinticuatro pacientes, los cuales debían de cumplir con los criterios de inclusión; de éstos, dieciséis pacientes desarrollaron un cuadro de enterocolitis necrosante. A estos pacientes se les dio seguimiento desde el nacimiento hasta el momento del egreso y se observaron diferentes variables, tales como; edad gestacional, peso al nacer, género, uso de esteroides prenatales, transfusiones, catéteres umbilicales, curso de sepsis neonatal, volumen y aumento de fórmula

Con lo anterior se llegó a las siguientes conclusiones: la incidencia de enterocolitis necrosante en este grupo de pacientes fue de 13%, Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis necrosante fueron: aumentos de fórmula con volumen mayor de 20ml/kg y transfusión con hemoderivado.

Palabras clave: enterocolitis necrosante, volumen y aumento de fórmula.

I. INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (NEC) es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal, afectando principalmente a recién nacidos prematuros, se caracteriza por necrosis en la mucosa intestinal, sobre todo en el íleon terminal, observándose con menos frecuencia en colon y en el intestino delgado proximal. Es la urgencia abdominal adquirida más frecuente en el recién nacido, lo cual pone en riesgo la vida del paciente, ocasionando una alta morbimortalidad. Esta patología ocurre con mayor frecuencia en pacientes prematuros y de bajo peso, sin embargo, puede presentarse hasta un 10% en pacientes a término. ⁽¹⁾

Se estima que el 12% de pacientes que nacen con peso menor de 1500 gramos desarrollará enterocolitis necrosante, y de estos aproximadamente un 30% no sobrevivirá ⁽²⁾

Actualmente, la tecnología moderna y los avances en la atención clínica han mejorado la supervivencia de los pacientes nacidos prematuramente, sin embargo, la prevalencia de enterocolitis necrosante no ha disminuido. ⁽⁹⁾

Existen métodos utilizados actualmente para prevenir enterocolitis necrosante, entre los cuales se incluyen la alimentación con leche materna y la alimentación trófica con la misma, a éstos métodos podemos agregar el uso de probióticos, los cuales se ha demostrado en estudios recientes que reducen la incidencia de NEC y la tasa de mortalidad en prematuros con un peso menor de 1500 g ⁽⁹⁾

Los probióticos reducen efectivamente la incidencia y la mortalidad por NEC. Alteran la calidad del moco intestinal, mejoran la motilidad intestinal y controlan la producción de citoquinas inflamatorias. Cuando el intestino del bebé prematuro está colonizado por bacterias patógenas, los probióticos compiten y pueden limitar el crecimiento excesivo de dichos patógenos. Un metaanálisis realizado en el 2009 y publicado en el año 2010 por Deshpande G. et al, demostró que los probióticos reducen el riesgo de NEC en aproximadamente un 65% y estimó que tratar a 25 recién nacidos probablemente evitaría un caso de enterocolitis necrosante. ⁽¹²⁾

En una revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados, realizada en Brasil, en el 2013, encontraron que en el grupo de pacientes en quienes se administró probióticos, la incidencia de NEC fue del 3,2%, mientras que en el grupo control fue del 7,2%. Hubo una disminución en el riesgo absoluto en un 4.0% (IC 95%: 0.02 a 0.06, $p < 0.001$, $I^2 = 37\%$) ⁽⁴⁾

La tasa de mortalidad en el grupo de estudio fue del 5,5%, mientras que en el grupo de control fue del 8,4%. Con esto se pudo concluir que los probióticos reducen el riesgo absoluto de muerte en un 3.0% (IC 95%: 0.01 a 0.05, $p < 0.002$; $I^2 = 59\%$;). Los pacientes que recibieron probióticos tuvieron una menor incidencia de sepsis en comparación con aquellos que no los recibieron, pero sin diferencias significativas. ⁽⁴⁾

En un estudio realizado en Navi, Mumbai, por Annie Romell y Piyush Jain, publicado en el año 2017, estudio randomizado, doble ciego, en el cual administraron a los pacientes menores de 2kgs, y menores de 37 semanas el probiótico "LACFID" encontraron que la incidencia de NEC fue 1.89% en el grupo de prueba y 6.38% en el grupo control ($p < 0.05$). 2% de los bebés desarrollaron NEC en etapa 1, 3% bebés desarrollaron etapa 2 y 1% bebés desarrollaron enfermedad en etapa 3. ⁽⁴⁾

Actualmente, según datos proporcionados por el departamento de estadística en los últimos años en el Hospital de Ginecoobstetricia no se cuenta documentada la morbilidad ni mortalidad que causa esta patología, aun estando codificada según la Clasificación Internacional de Enfermedades. Es por eso que no se puede mencionar con objetividad la incidencia de la misma en años anteriores, ni sabemos los costos que dicha patología representa a la Institución. Por lo que, con la presente investigación se determinó la incidencia de enterocolitis necrosante en pacientes prematuros, con un peso al nacer menor de 1500 gramos y/o menores de 34 semanas suplementados con lactobacillus reuteri, evaluando la gravedad clínica de esta patología según la escala de Bell modificada, se determinaron los factores de riesgo que están asociados a desarrollar un cuadro de enterocolitis necrosante y se establecieron los factores que pueden prevenir el desarrollo de un cuadro de enterocolitis necrosante. Se pudo determinar que el

factor de riesgo que más predispone al paciente a desarrollar enterocolitis necrosante fueron los aumentos de fórmula con un volumen mayor de 20 ml /kg/día

II. ANTECEDENTES

Hace un siglo, Elie Metchnikoff, un científico ruso galardonado con el premio Nobel, y profesor del Instituto Pasteur de París, postuló que las bacterias ácido-lácticas conferían beneficios a la salud capaces de promover la longevidad. Sugería que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos tales como Clostridium, que producen sustancias tóxicas, entre las que se encuentran los fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de proteínas por microbios útiles. Desarrolló una dieta con leche fermentada con la bacteria que denominó “Bulgarian Bacillus”. ⁽⁷⁾

En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el profesor alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patógena de Escherichia coli a partir de heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no había desarrollado enterocolitis durante un brote severo de shigelosis. Los trastornos del tracto intestinal frecuentemente eran tratados con bacterias no patógenas viables, con el fin de modificar o reemplazar la flora intestinal. La cepa Nissle 1917 de Escherichia coli es uno de los pocos ejemplos de un prebiótico no compuesto por bacterias ácido lácticas (no BAL) ⁽⁷⁾

El primero en aislar una bífidobacteria fue Henry Tissier, del Instituto Pasteur, quien la obtuvo de un lactante alimentado con lactancia exclusiva y le dio el nombre de bacteria Bacillus bifidus communis. Tissier postulaba que las bífidobacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que provocan diarrea y recomendaba la administración de bífidobacterias a los lactantes que sufrían de estos síntomas, ya que observó que los niños con diarrea tenían en sus heces un escaso número de bacterias que se caracterizaban por una morfología particular en forma de “Y” estas bacterias “bífidas” eran por el contrario abundantes en los niños sanos, por lo que sugirió la posibilidad de administrar estas bacterias a pacientes con diarrea para facilitar el restablecimiento de una flora intestinal sana ⁽⁷⁾

El término “probióticos” fue introducido por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell; a diferencia de los antibióticos, los prebióticos fueron definidos como factores de origen microbiano que estimulan la proliferación de otros organismos. En 1989, Roy Fuller destacó el hecho que, para considerarse probiótico, el microorganismo en cuestión debía estar presente en estado viable, e introdujo la idea de su efecto beneficioso sobre el huésped. ⁽⁶⁾

La enterocolitis necrosante es la causa más frecuente de enfermedad gastrointestinal adquirida y emergencia quirúrgica en el neonato; afecta predominantemente a prematuros con muy bajo peso al nacer. La patogénesis es multifactorial. Es una enfermedad intestinal isquémica, que a menudo se manifiesta inicialmente como distensión abdominal y heces con sangre, y progresa hasta la resección intestinal o incluso la muerte. ⁽⁹⁾

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

No existe una sola teoría unificadora para la patogenia de enterocolitis necrosante que explique todas las manifestaciones clínicas asociadas con este trastorno. Los mecanismos propuestos para el desarrollo de ésta patología incluyen: motilidad intestinal inmadura, la digestión, regulación circulatoria, función de barrera, inmunidad innata y la colonización bacteriana anormal ⁽⁹⁾

En el neonato pretérmino, se reportan como factores de riesgo de NEC la restricción del crecimiento intrauterino, inmadurez intestinal, alteración de la flora intestinal, sepsis, el tipo de alimentación y la isquemia. Mientras que en los

neonatos de término que desarrollan NEC se reportan la hipoxia-isquemia, asfixia, enfermedad cardíaca congénita, hipotensión y sepsis. ⁽⁴⁾

Factores genéticos: Los factores genéticos contribuyen en la patogenia de la enterocolitis necrosante. Algunas mutaciones aumentan el riesgo, en particular, la pérdida del gen de crecimiento epidérmico HB-EGF, que es esencial para preservar la función de la barrera intestinal. Otras alteraciones reportadas son el polimorfismo de los receptores toll-like y variaciones en el factor nuclear kappa B1 (FNkB1) y FNkBIA. ⁽⁴⁾

Retraso del crecimiento intrauterino: Los prematuros con RCIU son considerados de riesgo para desarrollar enterocolitis necrosante. Un metaanálisis que compara la incidencia de NEC en neonatos pretérmino con RCIU con los que no tuvieron, reporta que la incidencia fue al menos 2.5 veces mayor en prematuros con RCIU. ⁽⁴⁾

Inmadurez intestinal: Es el más consistente e importante factor de riesgo de enterocolitis necrosante. El tracto gastrointestinal del prematuro es potencialmente más susceptible al desarrollo de enterocolitis debido a una función inmadura de la barrera mucosa intestinal, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, reducción de la barrera de mucina, disminución de la inmunidad intestinal innata e inmunoglobulinas, incremento de la permeabilidad intestinal, inadecuada digestión de los alimentos y regulación circulatoria inmadura, que predisponen al daño intestinal. En el prematuro la defensa gastrointestinal del huésped y la inmunológica, linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria están alteradas. La permeabilidad de la mucosa del intestino es alta en comparación con la del neonato de término; la capa de mucina en la mucosa es muy delgada, lo que puede aumentar la adherencia bacteriana e incrementa la permeabilidad de la mucosa; esto predispone al daño intestinal y desarrollo de enterocolitis necrosante. La estrecha unión entre las células epiteliales del tracto gastrointestinal sirve como barrera protectora, por lo que cualquier alteración o disrupción de esta barrera aumenta la permeabilidad intestinal a la alimentación enteral y microbiota. ⁽⁴⁾

Alimentación enteral: Es el segundo factor de riesgo más importante de enterocolitis, ya que más del 90% de los casos reportados ocurren después de haberla iniciado; ocasionalmente ocurre en neonatos que nunca han sido alimentados. Los mecanismos propuestos por los cuales la alimentación incrementa el riesgo incluyen: 1) alteración de la microbiota, 2) alteración en el flujo intestinal, 3) mala digestión de la proteína o lactosa de la leche, y 4) activación de la respuesta inflamatoria. El ayuno mayor de tres días causa atrofia de la mucosa duodenal, altera la función gastrointestinal, ocasiona disrupción y apoptosis de la barrera epitelial, aumenta la permeabilidad intestinal y favorece la translocación bacteriana. Como resultado, es una práctica común iniciar la vía enteral en pequeños volúmenes de 10-20 ml/kg/día. ⁽⁴⁾

Microbiota intestinal: Otro factor de riesgo importante es la microbiota intestinal, la cual ayuda al desarrollo de la función de barrera, integridad y la función inmunitaria. ⁽⁶⁾

La génesis de la microbiota comienza por la transmisión vertical de la microbiota materna, ya sea durante el nacimiento o incluso antes del parto, ya que estudios recientes sugieren la presencia de la microbiota dentro de la placenta y en el meconio. La forma de resolución del embarazo tiene una influencia en cuanto a la colonización intestinal del neonato. ⁽⁶⁾

En los recién nacidos a término, la microbiota intestinal experimenta una maduración rápida durante el primer año de vida, considerándose que a la edad de tres años ésta microbiota ya se encuentra completamente establecida. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros, la maduración se retrasa. La microbiota en la edad adulta probablemente se encuentra establecida por la interacción entre la microbiota colonizadora inicial, genética, el desarrollo intestinal, la dieta y el medio ambiente. ⁽⁶⁾

El tipo de alimentación que se le proporciona al paciente juega un papel importante y altera los patrones de colonización temprana de la microbiota intestinal neonatal. La leche materna contiene varios componentes beneficiosos, como, por ejemplo, lactoferrina o IgA secretora, la cual tiene efectos

antimicrobianos y antiinflamatorios y estimula el crecimiento de especies de *Bifidobacterium*.⁽⁶⁾

La microbiota intestinal del recién nacido prematuro muestra una reducción de la diversidad microbiana con un aumento concurrente en la colonización con organismos patógenos. Es menos estable en comparación con la de los recién nacidos a término, y muestra un retraso en la transición a un patrón de colonización adulta. La edad gestacional puede contribuir al patrón de colonización intestinal. La evolución de la microbiota intestinal de los recién nacidos prematuros está marcada por períodos de cambios abruptos en la población. En neonatos prematuros, anaerobios facultativos como *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp. dominan mientras que el número de anaerobios como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* and *Atopobium* se encuentran en menor cantidad.⁽⁶⁾

Se ha encontrado que los recién nacidos a término sanos y alimentados con lactancia materna, fueron colonizados por *Bifidobacterium* para el día 7 de vida, mientras que los recién nacidos prematuros no lo eran.⁽⁶⁾

Los pacientes prematuros muestran una diversidad microbiana alterada. Una función insuficiente de la barrera del intestino epitelial los predispone a la invasión por patógenos. Estos pueden desencadenar respuestas inflamatorias exageradas por el sistema inmune lo que puede conducir a procesos de enfermedad, como NEC. La disfunción inmune de los bebés prematuros, junto con la baja diversidad de la microbiota intestinal y el predominio general de bacterias patógenas en el intestino de los lactantes, los vuelve más vulnerables al desarrollo de ésta patología.⁽⁶⁾

El hecho de que la NEC típicamente se desarrolle después de una extensa colonización del tracto gastrointestinal y que la terapia probiótica pueda prevenir el desarrollo de esta enfermedad soporta la teoría de que la colonización bacteriana del intestino juega un rol importante en el inicio del daño intestinal. Se ha demostrado que la colonización de la sonda de alimentación contribuye al desarrollo de NEC; las bacterias comúnmente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella*,

Enterobacter, S. epidermidis, Pseudomonas, Serratia y Clostridium sp, aunque se han aislado otras bacterias de los géneros Fusobacterium, Bacteroides y Firmicutes (Clostridium conglomerado o perfringens). ⁽⁴⁾

Isquemia: La isquemia intestinal debida a hipoxia isquemia se reporta como factor de riesgo importante de enterocolitis necrosante en los casos de aparición temprana en neonatos de término y cercanos al término. El desarrollo de enterocolitis en el neonato se ha asociado con factores que resultan de insuficiencia vascular intestinal con subsecuente isquemia mesentérica selectiva, como ocurre en algunas cardiopatías congénitas, como persistencia del ductus arterioso hemodinámicamente inestable. A nivel de la circulación intestinal existe un delicado balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, que son mediadas por el óxido nítrico y la endotelina 1; cuando inicia la alteración de la barrera intestinal hay disfunción epitelial con liberación de ET1, la cual causa vasoconstricción, isquemia intestinal y daño celular. ⁽⁴⁾

PATOGENIA:

La enterocolitis necrosante es una enfermedad inflamatoria severa del intestino que afecta comúnmente al íleo y colon. Su patogénesis es multifactorial y aunque no está claramente definida, se tiene la teoría de que la interacción de inmadurez intestinal, alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia inicia la lesión del tracto gastrointestinal y causa una respuesta aumentada del sistema inmune, sobrerreacción de las células epiteliales del intestino inmaduro y activación de receptores toll-like (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos), lo que ocasiona disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, seguida de translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), FAP y gran cantidad de bacterias a la submucosa, lo que desencadena la liberación de varios mediadores proinflamatorios (FNT, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, FNkB, leucotrienos, tromboxanos) que producen inflamación transmural continua o discontinua del intestino delgado o

grueso y disfunción microcirculatoria con liberación de ET1, lo que resulta daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis ⁽²⁾

CLASIFICACIÓN

En el año de 1978, Bell y colaboradores clasificaron la enterocolitis necrotizante en tres estadios basados en la severidad de la presentación clínica y estrategias de tratamiento. Posteriormente, Walsh y Kliegman realizaron la modificación de estos criterios y subdividieron cada estadio en A o B de acuerdo con los signos clínicos, radiológicos y las estrategias terapéuticas ⁽²⁾

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

Fuente: Walsh MC, Kliegman RM: Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *PediatricClinNorthAm*

PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Cuando un paciente desarrolla un cuadro de enterocolitis necrosante, los síntomas pueden aparecer de manera insidiosa durante los días previos al diagnóstico o pueden aparecer de forma aguda. Los signos y síntomas clínicos son inespecíficos e incluyen inestabilidad térmica, bradicardia, apnea, hipotensión, eritema de pared abdominal, aumento residuo gástrico, distensión abdominal, emesis, sangre en las heces, ausencia de ruidos intestinales. ⁽²⁾

En un estudio realizado en diferentes estados de Estados Unidos, y publicado en el año 2010, encontraron que los síntomas gastrointestinales más comunes antes de la presentación de NEC fueron sangre en las heces (32% de los casos), nueva emesis o aumento de los residuos gástricos antes de la alimentación (48% de los casos) y aumento de la circunferencia abdominal (66% de los casos) ⁽⁷⁾

Los indicadores de laboratorio de la enfermedad incluyen acidosis respiratoria, acidosis metabólica, trombocitopenia y neutropenia. ⁽⁸⁾

DIAGNÓSTICO:

Los signos típicos de la enterocolitis necrotizante clásica en el pretérmino inician en la segunda semana de vida e incluyen datos de intolerancia alimentaria, distensión abdominal importante, sangre en heces, signos sistémicos y hallazgos en la radiografía de abdomen de neumatosis intestinal, gas en vena porta o ambos. Hay varias condiciones que producen un cuadro semejante a enterocolitis entre las que encontramos al íleo secundario a sepsis y la perforación intestinal espontánea o secundaria a medicamentos. ⁽⁵⁾

TRATAMIENTO:

Depende de la severidad de la enfermedad. En los dos primeros estadios, el tratamiento médico inicial involucra el cese inmediato de la alimentación enteral y el empleo de alimentación parenteral, descompresión del abdomen mediante sonda orogástrica y antibióticos parenterales de amplio espectro. Posteriormente, los antibióticos pueden ser modificados adecuadamente con base en los resultados de los cultivos. En el estadio de sospecha de ECN, se sugiere una breve interrupción de la alimentación enteral, monitoreo radiológico abdominal, hemograma, plaquetas, PCR. Cuando se confirma el diagnóstico (estadio II), se debe suspender la alimentación enteral por 5-7 días, realizar monitoreo radiográfico abdominal e índices de sepsis, tomar hemocultivo e iniciar doble esquema antibiótico administrado IV por 7-10 días. En los casos que requieren cirugía, se recomienda ayuno por 7-10 días, descompresión del abdomen con sondaje orogástrico y tratamiento con una combinación de dos o tres antibióticos IV por 10-14 días, así como soporte respiratorio y vasopresor. Un 20-40% de los

neonatos con enterocolitis necrotizante requiere cirugía. Se precisa tratamiento quirúrgico cuando se confirma un cuadro de perforación intestinal. (5)

Criterios de Bell modificados para enterocolitis necrosante.				
Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos	Tratamiento
IA	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	I. Sospecha Residuo gástrico aumentado, distensión abdominal leve, sangre oculta en heces	Normal o Ileo	Nada por boca y antibióticos por 3 días Estudio séptico
IB	Igual que IA	Igual que IA, más enterorragia o sangre oculta	Igual que IA	Igual que IA
II A: Levemente enfermo	Igual que IA	II. Definitivo Igual que arriba, ausencia de peristaltismo, dolor abdominal	Ileo y neumatosis intestinal	Nada por boca y antibióticos por 7-10 días, alimentación parenteral total.
II B: Moderadamente enfermo	Igual que I, más acidosis metabólica y trombocitopenia leve.	Igual que arriba más ausencia de peristaltismo y dolor abdominal severo y masa cuadrante derecho.	Igual que IIB más gas en sistema porta con o sin ascitis	Nada por boca y antibióticos por 14 días, alimentación parenteral total. In-terconsulta con cirujano.
III A: Severamente enfermo Intestino intacto	Igual que IIB más hipotensión, bradicardia, acidosis respiratoria, acidosis metabólica, C.I.D. neutropenia.	III. Avanzado Igual que arriba más signos de peritonitis, marcada distensión abdominal y dolor.	Igual que IIB más ascitis	Igual que IIB más paracentesis Adecuada fluidoterapia Soporte inotrópico Ventilación asistida
III B: Severamente enfermo Intestino perforado	Igual que IIIA.	Igual que IIIA.	Igual que IIB más neumoperitoneo	Igual que IIIA más cirugía.

Fuente: Guías clínicas para la atención del recién nacido con patologías. Ministerio de Salud

COMPLICACIONES: Las complicaciones asociadas a enterocolitis necrotizante incluyen perforación intestinal, peritonitis, sepsis, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, Enterocolitis recurrente en el 4-10% de los casos, detención del crecimiento y desnutrición extrauterina. (5)

PREVENCIÓN:

Actualmente, se han demostrado estrategias para reducir el riesgo de NEC, entre las cuales se encuentran el uso de probióticos, alimentación con lactancia materna, trofismo, sin embargo, las mismas no se han adoptado universalmente.

(2)

PROBIÓTICOS:

Los probióticos son microorganismos exógenos vivos administrados por vía enteral que mejoran las defensas de la mucosa del tracto gastrointestinal. Existen cuatro tipos principales de organismos estudiados para su uso como probióticos, los cuales son: *Bifidobacterium* spp, *Streptococcus* spp, *Lactobacillus* spp. Y *Saccharomyces* spp. ⁽⁹⁾

Las primeras propuestas científicas que se hicieron con respecto a la utilización probiótica de bacterias fueron las obras de Metchnikoff y Tissier, marcando un hito en la Historia de la Microbiología, sin embargo, el término “probiótico” no se estableció hasta 1960 con Lilly y Stillwell quienes propusieron dicho término para “designar a aquellas sustancias producidas por microorganismos que promovían el crecimiento de otros microorganismos” ⁽⁹⁾

En la actualidad, las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más frecuentemente como probióticos, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son utilizadas. Las bacterias ácido lácticas, entre las que se incluye la especie *Lactobacillus* que ha sido utilizada para la conservación de alimentos por fermentación durante miles de años, pueden tener una doble función, actuando como agentes para la fermentación de alimentos y además potencialmente confiriendo beneficios a la salud. ⁽¹⁰⁾

La mayor evidencia clínica para los probióticos está vinculada a su uso en el mejoramiento de la salud intestinal y la estimulación de la función inmunitaria. ⁽¹⁰⁾

Los *Lactobacillus* son las principales especies utilizadas con actividad probiótica y terapéutica, son bacterias gram positivas, anaerobias y estrictamente fermentativas, de tipo bacilar, que varían desde bacilos largos y delgados a cortos y curvados. Su distribución se ve afectada por varios factores ambientales que incluyen pH, disponibilidad de oxígeno, nivel de sustratos específicos, presencia de secreciones e interacción bacteriana. Resisten mejor a condiciones de acidez que las demás bacterias ácido lácticas, pueden crecer adecuadamente en valores

de pH 4 o 5. La producción de ácido láctico hace que su ambiente sea ácido, lo cual inhibe el crecimiento de bacterias patógenas. ⁽¹⁰⁾

Respecto a sus beneficios sobre la respuesta inmune, los estudios revelan que favorecen la actividad de los mecanismos inmunitarios de la mucosa intestinal, además de no permitir que los microorganismos potencialmente patógenos crezcan y se desarrollen. ⁽³⁾

Cuando el intestino del bebé prematuro está colonizado por bacterias patógenas, los probióticos compiten y pueden limitar el crecimiento excesivo de dichos patógenos. Un metaanálisis reciente de 11 ECA (N = 2176) encontró que los probióticos reducen el riesgo de NEC en aproximadamente un 65% y estimó que tratar a 25 recién nacidos probablemente evitaría un caso de NEC. La mayoría de los ECA incluidos en el metaanálisis utilizaron algunos la combinación de bifidobacteria y los ensayos que no utilizaron bifidobacterium no mostraron ningún beneficio. ⁽³⁾

Las primeras propuestas científicas que se hicieron con respecto a la utilización probiótica de bacterias fueron las obras de Metchnikoff y Tissier, marcando un hito en la Historia de la Microbiología, sin embargo, el término “probiótico” no se estableció hasta 1960 con Lilly y Stillwell quienes propusieron dicho término para “designar a aquellas sustancias producidas por microorganismos que promovían el crecimiento de otros microorganismos ⁽¹⁰⁾

Años más tarde Fuller modificó levemente esta definición especificando que dichos productos eran: “un suplemento dietético a base de microbios vivos que afecta beneficiosamente al animal huésped mejorando su equilibrio intestinal”. ⁽¹⁰⁾

Posteriormente se propuso una definición con mucha similitud a la de Fuller donde mencionan que: “un monocultivo o cultivo mixto viable de bacterias que, cuando se aplica a animales o seres humanos, afecta beneficiosamente al huésped mejorando las propiedades de la flora autóctona”. ⁽¹⁰⁾

En el año 2001, la Food and Agricultural Organization (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), definen a lo probióticos como: “Microorganismos

vivos, los cuales, cuando son consumidos en cantidades adecuadas, brindan un beneficio en la salud del huésped.”⁽¹⁰⁾

El término lactobacillus es la unión de un prefijo y una raíz: lacto que significa leche y bacillus que quiere decir en forma de barra o vara. Los Lactobacillus son las principales especies utilizadas con actividad probiótica y terapéutica, son bacterias gram positivas, anaerobias y estrictamente fermentativas, de tipo bacilar, que varían desde bacilos largos y delgados a cortos y curvados. Su distribución se ve afectada por varios factores ambientales que incluyen pH, disponibilidad de oxígeno, nivel de sustratos específicos, presencia de secreciones e interacción bacteriana. Resisten mejor a condiciones de acidez que las demás bacterias ácido lácticas, pueden crecer adecuadamente en valores de pH 4 ó 5.⁽⁷⁾

Lactobacillus reuteri es una de las pocas especies probióticas cuyo hábitat natural es el tracto digestivo de mamíferos y aves. Es una de las primeras especies bacterianas para establecerse de forma natural en la microbiota normal del recién nacido, la mayoría de las otras cepas probióticas son solamente temporales o transitorios habitantes del tracto gastrointestinal, derivadas de la ingesta de alimentos⁽⁷⁾

Lactobacillus reuteri fue reconocida y registrada en las clasificaciones científicas de bacterias del ácido láctico, agrupada por error como miembro de Lactobacillus fermentum. Pero en la década de 1960, el microbiólogo alemán Gerhard Reuter pudo distinguir Lactobacillus reuteri de Lactobacillus fermentum y reclasificó la especie como “Lactobacillus fermentum biotipo II”.⁽⁷⁾

En 1980 Kandler et al, identificó a la bacteria como una especie distinta, y eligieron el nombre de la especie como “reuteri” en honor a su descubridor Gerhard Reuter. La primera cepa de Lactobacillus reuteri para uso humano fue aislado en 1990 de la leche materna de una madre peruana que vivía en los Andes, esta cepa fue depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) como Lactobacillus reuteri SD 2112 (SD = fuerte), y más tarde se le dio el número ATCC 55730.⁽⁷⁾

En el año 2007, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 fue reemplazada por la "versión hija" , cuya única diferencia entre las cepas es la pérdida de dos plásmidos de ATCC 55730 que llevaron a la resistencia a la tetraciclina y la lincomicina, respectivamente. Sin embargo en la actualidad se ha demostrado la irrelevancia de los genes de los plásmidos a las funciones de la cepa, además se confirmó que todas las funciones relacionadas con probióticos probados de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, se retienen de los *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, otras cepas humanas que se utilizan comercialmente son *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 y ATCC PTA 6475. ⁽⁷⁾

En el año de 1985, el profesor Steven Lindgren de la Universidad Sueca de Ciencias Agrícolas en Uppsala, Suecia, y el profesor Walter Dobrogos de la Universidad Estatal de Carolina del Norte, EE.UU, descubrieron las propiedades antimicrobianas de *L. reuteri* cuando observaron la capacidad de la bacteria para producir una sustancia llamada reuterina que posee una actividad de amplio espectro contra los patógenos intestinales comunes. ⁽⁷⁾

En el año 2002 Dani et al realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en Italia para evaluar la efectividad de la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la reducción de la incidencia de infección del tracto urinario, sepsis bacteriana y NEC en recién nacidos prematuros. El grupo de estudio recibió Dicoflor (*L. rhamnosus* GG 6×10^9 unidades formadoras de colonias) más leche (leche materna, fórmula o leche materna mezclada y fórmula), y el grupo control recibió leche más placebo. La incidencia de NEC fue del 1.4% vs 2.8% de los pacientes que no recibieron *Lactobacillus*. ⁽⁷⁾

En un ensayo clínico controlado aleatorizado, que fue efectuado del mes de mayo del 2012 al mes de mayo del 2013, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca, México. Fueron tomados los pacientes prematuros con una edad gestacional 34 SDG o menor, con peso menor o igual a 1,550 g, quienes empezaron a alimentarse enteralmente y sobrevivieron más allá de los primeros 10 días de vida. Fueron tomados dos grupos, A y B, el grupo A recibió *Lactobacillus reuteri* y el grupo

control se manejó sin probióticos administrando cinco gotas de agua estéril en caso de recién nacidos de muy bajo peso al nacer; en el caso de tratarse de recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer se administraron tres gotas de agua estéril por la sonda orogástrica una vez al día. En el grupo A, la dosis de *Lactobacillus reuteri* fue de cinco gotas equivalente a 100 millones de unidades formadoras de colonias una vez al día, si eran recién nacidos de muy bajo peso al nacer; en el caso de tratarse de recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer se administraron tres gotas de *Lactobacillus reuteri* ⁽⁸⁾

El riesgo de desarrollar enterocolitis confirmada, a partir del estadio II, fue siete veces mayor, en caso de no recibir probióticos (OR 7.66 IC 95 % 0.81-72.26) $p = 0.045$ ⁽⁸⁾

En un estudio realizado en Houston Texas con el uso de *Lactobacillus reuteri*, publicado en el año 2011 se comprobó que el uso de este probiótico redujo la incidencia y gravedad de NEC, tomando en cuenta que *L. reuteri* produce un potente compuesto antibacteriano, reuterina, que es capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos. En este estudio, se demostró evidencia histológica que las tinciones de *L. reuteri* reducen la inflamación intestinal en un modelo experimental de NEC mediante la inhibición de una vía de señalización de receptor Toll-like-4 (TLR4) que conduce a la expresión de citoquinas. ⁽¹¹⁾

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL:

Determinar la incidencia de enterocolitis necrosante en pacientes prematuros, con un peso al nacer menor de 1500 gramos y menores de 34 semanas suplementados con lactobacillus reuteri

3.2 ESPECÍFICOS:

3.2.1 Evaluar la gravedad clínica de enterocolitis necrosante en pacientes prematuros, quienes hayan sido suplementados con Lactobacillus reuteri

3.2.2 Determinar los factores de riesgo asociados a desarrollar un cuadro de enterocolitis necrosante.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación:

Analítico longitudinal

4.2 Unidad de Análisis:

Pacientes prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación y con un peso menor de 1500 gramos hospitalizados en las unidades de cuidados críticos o servicio de prematuros del Departamento de Neonatología del Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social quienes fueron suplementados con Lactobacillus Reuteri.

4.3 Unidad de Información:

4.3.1 Población o universo:

Pacientes prematuros nacidos antes de la semana 34 de gestación, de cero a veintiocho días, con un peso al nacer menor de 1500 gramos hospitalizados en las unidades de cuidados críticos o servicio de prematuros del Departamento de Neonatología del Hospital de Gineco obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social suplementados con Lactobacillus Reuteri de agosto 2018 a junio 2019.

4.3.2 Muestra:

No se tomó un determinado número de muestra, ya que para la realización del presente estudio se tomaron en cuenta la totalidad de pacientes prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación y con un peso menor de 1500 gramos hospitalizados en las unidades de cuidados críticos o servicio de prematuros del Departamento de Neonatología del Hospital de Gineco obstetricia de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social suplementados con Lactobacillus Reuteri

4.4 Selección de los sujetos a estudio:

4.4.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes hospitalizados, prematuros, de ambos sexos, nacidos antes de las 34 semanas de gestación, con peso al nacer menor de 1500 gramos, suplementados con Lactobacillus Reuteri.
- Pacientes quienes cursen con cuadro de enterocolitis necrosante

4.4.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes quienes cursen con patología gastrointestinal congénita y deben de ser intervenidos quirúrgicamente.

4.5 Definición y operacionalización de variables:

Variable	Definición	Operacionalización	Tipo de variable	Escala de medición.	Unidad o Medida
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra.	Género al que pertenece el sujeto	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino
Peso al nacer	Primera medida del peso del producto de la concepción realizada al momento del nacimiento.	Peso en gramos registrado al nacer en una pesa calibrada	Cuantitativa continua	Razón	Peso en gramos registrado al nacer
Edad cronológica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Tiempo de vida del recién nacido hasta la aparición de síntomas de NEC	Cuantitativa, discreta	Razón	Días

<p>Edad gestacional según test de Ballard</p>	<p>Técnica clínica usada para el cálculo indirecto de la edad gestacional de un recién nacido. Se le asigna un valor a cada criterio de evaluación, la suma total del cual es luego extrapolado para inferir la edad gestacional del neonato. Los criterios se dividen en físicos y neurológicos y la suma de los criterios permite estimar la edad gestacional del recién nacido.</p>	<p>Dato en semanas registrado en el parámetro neonatal al momento de nacimiento.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Razón</p>	<p>Número de semanas gestacionales calculado por el médico que atiende el parto</p>
<p>Prematurez</p>	<p>Producto de la concepción nacido antes de las 37 semanas de edad gestacional</p>	<p>Paciente nacido antes de las 37 semanas de gestación</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prematurez tardía (34 - 36 semanas) • Prematurez moderada (32 -34 semanas) • Muy prematuro (28 – 32 semanas) • Prematuro extremo (<28 semanas)
<p>Enterocolitis Necrosante</p>	<p>Es la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el período neonatal, caracterizada por necrosis de la mucosa intestinal.</p>	<p>Patología abdominal adquirida más frecuentemente en los pacientes prematuros</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Gravedad de NEC	Según la escala realizada por Bell y colaboradores se divide en tres estadios, las cuales son: <ul style="list-style-type: none"> • Estadio I: sospecha • Estadio II: enfermedad definida (signos radiológicos positivos) • Estadio III: enfermedad avanzada: shock séptico y neumoperitoneo 	Estado de gravedad de enterocolitis necrosante según escala de Bell	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I • Estadio II • Estadio III
Factores de riesgo	Fenómeno o circunstancia que ejerce una influencia directa o indirecta en la etiopatogenia de una patología	Circunstancias presentes en cada paciente los cuales predispone a la aparición de enterocolitis necrosante	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de catéteres umbilicales • Transfusiones con hemoderivados • Volumen de fórmula • Sepsis • Esteroides prenatales

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnica:

Se tomó a la totalidad de pacientes prematuros menores de 1500 gramos y menores de 34 semanas hospitalizados en las unidades de cuidado crítico y prematuros durante el período de agosto 2018 a junio 2019 a quienes se les evaluaron ciertos parámetros contenidos en la boleta de recolección de datos. Si el paciente cursó con enterocolitis necrosante, se observaron los factores de riesgo con los cuales curso.

4.6.2 Procedimientos:

Se les dio seguimiento a todos los pacientes prematuros menores de 1500 gramos y menores de 34 semanas hospitalizados en las unidades de cuidado crítico y prematuros, desde el nacimiento hasta el momento del egreso, quienes cumplieron con los criterios de inclusión, ingresados en las unidades

de cuidados críticos y prematuros en el período comprendido de agosto 2018 a junio 2019, suplementados con *Lactobacillus Reuteri*. Utilizando la boleta de recolección de datos (ver anexo), se registró la siguiente información: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, peso al nacer, administración de esteroides prenatales, curso de sepsis neonatal, uso de aminas vasoactivas, administración de calostro o lactancia materna, uso de catéteres umbilicales, presencia de cultivos positivos, a los cuantos días se inició la alimentación enteral, el volumen de la misma y de los aumentos realizados, días de vida a los cuales se inició el suplemento con *Lactobacillus reuteri*, edad en días a los cual se realizó el diagnóstico de enterocolitis necrosante, gravedad de enterocolitis necrosante, tipo de tratamiento recibido, y si el paciente recibió transfusión con hemoderivado. Estos datos se ingresaron en una hoja electrónica del programa Microsoft Excel 2019 para poder generar una base de datos, realizar tablas de contingencia de 2 X 2, luego se obtuvieron medidas de tendencia central, intervalos de confianza, valor P y de Odds ratio. Posteriormente se realizaron tablas estadísticas para analizar los datos obtenidos mediante el instrumento de evaluación y se determinó la asociación entre el volumen de fórmula, las transfusiones con hemoderivados y el tiempo de uso de catéteres umbilicales con el desarrollo de enterocolitis necrosante.

4.6.3 Instrumentos:

Para poder realizar la selección de los pacientes quienes formaron parte de este estudio, se utilizó una boleta de recolección de datos, en la cual se tomaba diferente información a través del expediente médico, primero se registraron los datos generales del paciente, se tomaban algunos antecedentes maternos (uso de esteroides), posteriormente se daba seguimiento al paciente todos los días, se registraba si el paciente cursaba con sepsis neonatal y el uso de aminas vasoactivas, cultivos positivos presentados, el inicio y volumen de alimentación enteral, y si la misma había

podido ser con lactancia materna o calostro, y si durante la estancia hospitalaria se presentó enterocolitis necrosante y el tratamiento ameritado.

Si el paciente presento dicha patología, se observaban factores de riesgo presentados para padecerla, tales como uso de catéteres umbilicales, arterial y venoso y los días con los mismos, así como el uso de transfusión con hemoderivados y el volumen con el cual se había iniciado el trofismo, así como el volumen del aumento de fórmula en el paciente.

4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos:

4.7.1 Plan de procesamiento de datos:

Para poder realizar el procesamiento de la información, en primera instancia se captaron a todos aquellos pacientes prematuros menores de 1500 gramos y menores de 34 semanas de edad gestacional, se verificaba que cumplieran con los criterios de inclusión, y si cumplían con los mismos, se procedía con el proceso. Luego de tomar los datos generales del paciente, basados en el expediente médico, tales como fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, peso al nacer, y si había recibido esteroides prenatales se le daba seguimiento cada día y se observaba la evolución del paciente, si presentaba enterocolitis necrosante se observaban los factores de riesgo que presentaba para padecer dicha patología, y el tratamiento ameritado. Se daba seguimiento hasta el egreso.

Con estos datos se construyó una base de datos, utilizando el programa de Microsoft Office Excel 2019, se realizaron tablas.

4.7.2 Plan de análisis de datos:

Con los datos obtenidos de la boleta de recolección de datos se realizó un análisis estadístico, utilizando frecuencias, porcentajes, valor P: menor o igual a 0.05 y de Odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza, de esta manera se pudo establecer la causa más frecuente de enterocolitis necrosante, edad del paciente a quienes se les confirmó dicha patología y así de esta manera poder determinar la incidencia de enterocolitis necrosante.

Con las tablas realizadas de 2 X 2 se verificó la relación entre el volumen y aumentos de fórmula, tiempo de uso de catéteres umbilicales, uso de esteroides prenatales, sepsis neonatal o choque séptico, así como las transfusiones de hemoderivados con el desarrollo de enterocolitis necrosante.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Alcances:

La investigación estableció la importancia de determinar la incidencia así como los factores asociados y protectores al desarrollo de enterocolitis necrosante en pacientes suplementados con *Lactobacillus reuteri* dentro del Hospital de Gineco obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.8.2 Limites:

Este estudio se limita a la población de pacientes prematuros menores de 1500 gramos y menores de 34 semanas beneficiarios de los servicios del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.9 Aspectos éticos

En esta investigación se utilizaron técnicas observacionales, no utilizando ni realizando ninguna intervención o modificación intervencional, por lo cual se considera de Categoría I, sin riesgo para las personas participantes en el estudio

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

Características de la muestra: género, edad gestacional, peso al nacer

Variables	Pacientes sin enterocolitis necrosante (N=108)		Pacientes con enterocolitis necrosante (N=16)	
	%	N	%	N
Sexo				
Masculino	48	52	38	6
Femenino	52	56	62	10
Edad Gestacional	%	N	%	N
32 - 34 semanas	50	54	25	4
28 - 32 semanas	42	46	62	10
< 28 semanas	8	8	13	2
Peso al nacer (gramos)	%	N	%	N
De 1000 – 1500	61	66	81	13
< 1000 gramos	39	42	19	3
Fallecidos	6	7	19	3
Sobrevivientes	94	101	81	13

Tabla No. 2

Factores de riesgo asociado al desarrollo de enterocolitis necrosante

ESTEROIDES PRENATALES	Pacientes con enterocolitis necrosante (N=16)	Pacientes sin enterocolitis necrosante (N=108)
	% (N)	% (N)
Con esteroides	25 (4)	45 (49)
Sin esteroides	75 (12)	55 (59)
SEPSIS NEONATAL		
Sepsis neonatal	87 (14)	46 (51)
No sepsis neonatal	13(2)	54 (57)
TRANSFUSIONES CON HEMODERIVADOS		
Pacientes transfundidos	88(14)	47(51)
Pacientes no transfundidos	12(2)	53(57)
Uso de Catéteres Umbilicales y desarrollo de ECN		
Venoso (Días)	%	Pacientes con enterocolitis necrosante (N =16)
0 – 5	0	0
6 – 10	6	1
11 – 15	38	6
16 – 20	31	5
21 – 25	25	4
Arterial (Días)	%	Pacientes con enterocolitis necrosante N=16
0 – 5	6	1
6 -10	31	5
11 – 15	31	5
16 -20	26	4
21 – 25	6	1
Patógeno Reportado		
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	%	N
Hemocultivo	25	4

Coprocultivo	19	3
Urocultivo	6	1
<u>Escherichia coli</u>		
Hemocultivo	0	0
Coprocultivo	0	0
Urocultivo	12.5	2
<u>Burkholderia Cepacia</u>		
Hemocultivo	12.5	2
Coprocultivo	0	0
Urocultivo	0	0
<u>Ningún patógeno reportado</u>	25	4

Tabla No. 3
Días de vida en realizar diagnóstico de enterocolitis necrosante, gravedad clínica de ésta y tipo de tratamiento requerido por el paciente

Edad en días en realizar diagnóstico clínico de Enterocolitis necrosante	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N= 16)
Rango de días		
0 – 5	13	2
6 – 10	44	7
11 – 15	25	4
16 – 20	18	3
Gravedad Clínica de Enterocolitis necrosante	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N = 16)
Estadio IA	13	2
Estadio IB	56	9
Estadio IIA	6	1
Estadio IIB	6	1
Estadio IIIA	0	0
Estadio IIIB	19	3
Tipo de tratamiento ameritado por el paciente	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N= 16)
Médico	81	13
Quirúrgico	19	3
Día de inicio de suplementación con Lactobacillus Reuteri	(%)	Total de pacientes del estudio (N=124)
0	67	83
1	18	22
2	9	12
3	4	5
4	1	1
5	0	0
6	1	1

Tabla No. 4
Relación entre los días de inicio de alimentación enteral según el volumen de toma en pacientes quienes desarrollaron enterocolitis necrosante

EDAD MEDIA DEL INICIO DE LA TOMA		
Tiempo de inicio de toma	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N =16)
Menor de 72 horas	81	13
Mayor a 72 horas	19	3
INICIO DE TROFISMO		
Volumen de fórmula (ml/kg)	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N=16)
11 – 15	12.5	2
16 - 20	56	9
21 –25	19	3
26 - 30	12.5	2
AUMENTO DE FÓRMULA		
Volumen de fórmula (ml/kg)	(%)	Pacientes con enterocolitis necrosante (N= 16)
21 – 25	31	5
26 – 30	25	4
31 – 35	13	2
36 – 40	6	1
No se les dio aumento de fórmula	25	4

Tabla No. 5
Asociación entre el volumen de fórmula y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
MAS DE 20CC/KG	12	36	48
MENOS DE 20C/KG	4	72	76
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 6

Intervalos de confianza: 1.8 – 19.9

Valor de P: 0.0010

Tabla No. 6
Asociación entre las transfusiones con hemoderivados y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
TRANSFUSIONES	14	51	65
NO TRANSFUSIONES	2	57	59
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 7.8

Intervalos de confianza: 1.69 – 36.09

Valor de P: 0.0011

Tabla No. 7
Asociación entre el uso de esteroides prenatales y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
CON ESTEROIDES PRENATALES	4	49	53
SIN ESTEROIDES PRENATALES	12	59	71
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 0.40

Intervalos de confianza: 0.12 – 1.32

Valor de P: 0.066

Tabla No. 8
Asociación entre sepsis y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
SEPSIS NEONATAL	14	51	65
NO SEPSIS NEONATAL	2	57	59
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 8

Intervalos de confianza: 1.66 – 35.47

Valor de P: 0.0013

Tabla No. 9
Asociación entre el uso de catéteres umbilicales arteriales y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
< 14 DÍAS	11	75	86
> 14 DÍAS	5	33	38
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 0.96

Intervalos de confianza: 0.31 – 3.00

Valor de P: 0.46

Tabla No. 10
Asociación entre el uso de catéteres umbilicales venosos y el desarrollo de enterocolitis necrosante

	NEC	NO NEC	TOTAL
< 14 DÍAS	7	38	45
> 14 DÍAS	9	70	79
TOTAL	16	108	124

Valor Odds Ratio: 1.43

Intervalos de confianza: 0.49 – 4.15

Valor de P: 0.25

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Los sujetos de estudio fueron todos aquellos pacientes hospitalizados en el área de prematuros o de cuidados intensivo neonatal, a quienes se les suplementó con *Lactobacillus reuteri* en la unidad de Neonatología del Hospital de Ginecoobstetricia. Se tomaron en cuenta los pacientes prematuros menores de 1500 gramos y / o menores de 34 semanas de gestación durante los meses de Agosto de 2018 a Junio de 2019.

Se excluyeron aquellos pacientes quienes cursaban con alguna patología del tracto gastrointestinal desde el nacimiento, y que ameritaron tratamiento quirúrgico ya que el mismo retrasaba el inicio de la alimentación enteral del paciente.

La incidencia de enterocolitis necrosante fue del 13%, (16 pacientes) del total de la población de estudio (124).

Se observaron a ciento veinticuatro pacientes de los cuales el 47% pertenecían al sexo masculino y un 53% al sexo femenino, de éstos dieciséis desarrollaron enterocolitis necrosante. Para el análisis de los datos se dividió a los pacientes según su edad gestacional, de los cuales el 25% correspondían al grupo de 32 a 34 semanas, 62% de 28 a 32 semanas, y un 13% fueron menores de 28 semanas. Además, se tomó en cuenta el peso al nacer para asignar a cada uno de los pacientes en uno de los siguientes grupos: un 81% de 1000 - 1500 gramos, y un 19% en menores de 1000 gramos.

La literatura describe a los esteroides prenatales como factor protector ante el desarrollo de enterocolitis necrosante, tal como se evidencia en el estudio realizado en Medellín por María Eulalia Tamayo et al, donde se documentó que éstos inducen una maduración de la mucosa intestinal y sus microvellosidades ⁽¹⁹⁾ De la totalidad de pacientes estudiados, 53 recibieron esteroides prenatales y de éstos, solamente cuatro desarrollaron enterocolitis necrosante, al utilizar medidas estadísticas, tales como Odds ratio, intervalos de confianza y valor P nos damos cuenta que no existe significancia estadística.

De los dieciséis pacientes que desarrollaron un cuadro de enterocolitis necrosante, 87% presentaron sepsis o choque séptico.

Se pudo demostrar con una confianza del 99% que la sepsis constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante⁽⁴⁾ ya que la razón entre la ocurrencia versus no ocurrencia de enterocolitis necrosante es ocho veces mayor en pacientes quienes desarrollaron un cuadro de sepsis o choque séptico.

En cuanto al tiempo de utilización de catéteres umbilicales, tanto la vía arterial como venosa, con los datos demostrados estadísticamente se pudo demostrar que no existe significancia estadística, pero lo mismo puede ser dado al tamaño de la muestra de nuestro estudio. Ya que se describe en la literatura en el estudio titulado factores de riesgo para desarrollo de enterocolitis necrosante en pacientes menores de 1500 gramos, se debe de minimizar los días de uso de catéteres umbilicales, en especial de la vía arterial, así evitar el espasmo de los vasos y la formación de microémbolos ya que esto acelera el flujo sanguíneo al intestino ⁽¹⁹⁾

Se estudiaron los reportes de cultivos positivos en cada uno de estos pacientes, tanto en sangre, heces y orina. En el 50% de pacientes con enterocolitis necrosante se reportó *Klebsiella pneumoniae*, correspondiendo al 12.5% en urocultivo, 37.5% en coprocultivo y el otro 50% se reportó en hemocultivo, correspondiendo todos estos cultivos a diferentes pacientes

En el 12.5% de cultivos positivos se reportó *Escherichia coli*, de los cuales en su totalidad fueron reportados en urocultivo, en 12.5% se reportó *Burkholderia cepacia*, la cual se encontró en todos los casos en hemocultivo. No se aisló ningún patógeno en 25% de los pacientes quienes presentaron enterocolitis necrosante.

Con lo anterior se pudo demostrar que la bacteria mayormente aislada tanto en orina, heces y sangre fue *Klebsiella pneumoniae*, lo cual concuerda con lo reportado en el estudio de CJ Hunter en el cual evidencio esta misma bacteria en un 86% ⁽²⁰⁾

En relación al inicio de alimentación enteral y el volumen de toma en los pacientes quienes desarrollaron enterocolitis necrosante, la literatura refiere que se debe de iniciar con un trofismo entre 10-24 ml/kg, luego podemos ir aumentando 10-24 ml/kg más cada 24 horas, y así sucesivamente según la clínica del paciente lo permita. ⁽²¹⁾

En este estudio pudimos observar que al momento de iniciar trofismo, al 87.5% de los pacientes quienes desarrollaron enterocolitis necrosante, se realizó con un volumen de fórmula según lo indicado por la literatura, y al momento de dar aumentos de fórmula, el paciente no presentó ningún síntoma gastrointestinal si los mismos se realizaban con volumen menor de 20ml /kg, sin embargo, al realizar aumentos con un volumen mayor a 20ml/kg, todos los pacientes presentaron algún síntoma gastrointestinal, como distensión abdominal, lo cual obligaba a suspender la alimentación enteral y posteriormente se documentaba enterocolitis necrosante.

Esto se demuestra con los datos estadísticos obtenidos mediante la tabla de contingencia de 2X2 entre los pacientes que desarrollaron enterocolitis necrosante y quienes recibieron aumentos de fórmula mayor a 20cc/kg y menor o igual a 20ml/kg, obteniendo un intervalo de confianza entre 1.8 – 19.9 y un valor p: 0.0010, con lo que podemos afirmar con una confianza del 99% que la razón entre la ocurrencia versus no ocurrencia de enterocolitis necrosante es seis veces mayor en pacientes con aumentos de fórmula de mayor a 20cc/kg, en comparación con pacientes con aumentos de fórmula menores a 20cc/kg.

Por lo que para futuras investigaciones se puede plantear la hipótesis que dar aumentos de fórmula con un volumen menor o igual a 20ml /kg es un factor protector para el desarrollo de enterocolitis necrosante. Se sabe que el desarrollo de enterocolitis necrosante se ve influenciado por la rapidez de incremento de la alimentación enteral. ⁽²¹⁾

A un 25% de pacientes nunca se les pudo dar aumentos de fórmula, ya que iniciaron con síntomas gastrointestinales desde las primeras tomas, por lo que se

dejó en reposo gástrico en una manera temprana y posteriormente se realizó el diagnóstico de enterocolitis necrosante.

En este estudio se pudo observar que se inicia la suplementación con *Lactobacillus reuteri* en los primeros días de vida, aunque el paciente aún se encuentre en reposo gástrico, en el 67% de los casos se inició en las primeras horas de vida.

Dichos datos difieren con el estudio realizado por Javier González de Dios et al, en el Hospital de Alicante, España, ya que ellos recomiendan que la utilización de probióticos hasta el momento que el paciente pueda iniciar la alimentación enteral (22)

En cuanto a los días en realizar el diagnóstico de enterocolitis necrosante, se pudo determinar que a la mayoría de pacientes con dicha patología se estableció el diagnóstico entre seis a diez días de vida. Con lo que se observa la similitud de los datos tal como se menciona en el estudio realizado por Gasque Góngora, en el año 2015, en el cual reportan que estos casos se diagnosticaron con mayor frecuencia en la segunda semana de vida, entre ocho a diez días. (4)

Para poder establecer el diagnóstico, así como la gravedad de enterocolitis necrosante es necesaria la clínica, estudios de laboratorio, así como rayos “x” de abdomen.

La toma de rayos “x” es la prueba diagnóstica más utilizada para el estudio de esta patología, tal como se demuestra en la publicación realizada por Carlos Zozaya et al, donde se encontró que para el estudio de enterocolitis necrosante la radiografía abdominal fue la más utilizada para confirmar el diagnóstico. (23)

Para la realización de este estudio se prescindió de esta prueba diagnóstica, ya que lastimosamente en el hospital de gineco-obstetricia la máquina para realización de rayos “x” se encontró con desperfectos mecánicos durante mucho tiempo, a ningún paciente fue posible realizarle dicho estudio, por lo que la gravedad de la enterocolitis necrosante fue dada de manera clínica, utilizando el hemograma y la clínica del paciente.

En cuanto al tratamiento ameritado para cada paciente, solamente tres pacientes ameritaron de tratamiento quirúrgico, a los cuales se le colocó penrose por parte del departamento de cirugía pediátrica en el servicio, ya que, aunque ameritaban ser llevados a sala de operaciones, para realización de laparoscopia exploratoria, no se encontraban en condiciones clínicas ni hemodinámicas adecuadas para poder ser movilizados y llevados a quirófano. Esto lo vemos reflejado según lo descrito en el estudio transversal realizado en España; aunque el paciente amerite tratamiento quirúrgico, depende de la estabilidad clínica del paciente para poder ser llevado a sala de operaciones ⁽²³⁾

Es conocido que el paciente prematuro es muy propenso a desarrollar anemia, ya que, la eritropoyesis aún no ha sido completada en ellos, y sumado a extracciones sanguíneas frecuentes, lo hace muy vulnerable a ameritar transfusiones con hemoderivados.⁽²⁵⁾ Sin embargo, al momento de realizar algún tipo de transfusión debemos de sopesar los riesgos como los beneficios, uno de los riesgos es el desarrollo de enterocolitis necrosante, lo cual pudimos observar en esta investigación, ya que de dieciséis pacientes que desarrollaron esta patología, catorce fueron transfundidos previo al desarrollo de enterocolitis necrosante.

Para corroborar esta asociación nos apoyamos en el análisis estadístico, obteniendo OR 8, IC: 99%: 1.69-36.09, valor p: 0.0011

Con lo cual se puede afirmar con una confianza del 99% que la razón entre ocurrencia versus no ocurrencia de enterocolitis necrosante es de ocho veces mayor en pacientes quienes recibieron transfusiones en comparación con quienes no recibieron transfusiones de hemoderivado.

Tal como se evidencia en el estudio realizado por Diana Orozco et al, titulado Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino donde encontraron que treinta y nueve recién nacidos presentaron enterocolitis necrosante, de los cuales veintinueve fueron transfundidos ⁽²⁴⁾

En el periodo en el que se tomó la muestra, nacieron ciento sesenta y un pacientes, sin embargo, solamente se tomaron ciento veinticuatro pacientes ya que treinta y siete pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión.

En el período de la realización del presente estudio fallecieron diez pacientes, de los cuales cinco pertenecieron al género masculino y cinco al género femenino.

Entre los factores protectores para la prevención de enterocolitis necrosante podemos mencionar: iniciar alimentación enteral y dar aumentos de fórmula entre 10 a 20 ml/kg, evitar transfusiones con hemoderivados.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1. La incidencia de enterocolitis necrosante de pacientes prematuros menores de 1500 gramos y menores de 34 semanas suplementados con lactobacillus reuteri hospitalizados en el departamento de neonatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social fue de 13%.

6.1.2. La gravedad clínica de enterocolitis necrosante según la escala de Bell fue de estadio IB en un 56%, un 19% estadio IIIB, 13% estadio IA, y un 6% para estadio IIA y IIB

6.1.3 Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados al desarrollo de enterocolitis necrosante fueron: aumento de fórmula con volumen mayor de 20 ml/kg, transfusión con hemoderivado, sepsis neonatal o choque séptico.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Realizar capacitación continua al personal médico desde estudiantes, residentes, pediatras y neonatólogos que rotan por los servicios de neonatología acerca de la manera adecuada de iniciar alimentación trófica, así como los aumentos paulatinos en el paciente así evitar cuadros de enterocolitis necrosante.

6.2.2. Estandarizar una guía de alimentación para el paciente prematuro menor de 1500 gramos.

6.2.3. Crear un banco de leche en la institución para poder alimentar al recién nacido prematuros según los requerimientos diarios del paciente con lactancia materna.

6.2.4. Promover lactancia materna en todo momento, tanto intrahospitalariamente como al momento que el paciente egresa.

6.2.5 Iniciar alimentación enteral y dar sus respectivos aumentos entre 10 a 20 ml/kg,

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med* 24, 4 (2018). Consultado el 30 de marzo de 2018, Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0002-0>
2. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-264. Consultado el 28 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628622/>
3. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health*. 2014 Sep;9(3):584-671. Consultado el 30 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236307/>
4. Gasque-góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. 2015;82(5):175–85. Consultado el 29 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
5. Sudáfrica JG, Israel RE, Irlanda FS, Ellen M, Eua S. Probióticos y prebióticos. Consultado el 28 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>
6. Kurath-koller S, Moissl-eichinger C, Gorkiewicz G, Kraschl R, Kanduth C, Hopfer B, et al. Changes of intestinal microbiota composition and diversity in very low birth weight infants related to strategies of NEC prophylaxis : protocol for an observational multicentre pilot study. 2017;1–7. Consultado el 30 de marzo de 2018. Disponible en: <https://europepmc.org/article/PMC/5678711>

7. Ladd N, Ngo T. The use of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2009;22(3):287-291. doi:10.1080/08998280.2009.11928535. Consultado el 29 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709096/>
8. Hernández-Enríquez NP, Rosas-Sumano AB, Monzoy-Ventre MA, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. Rev Mex Pediatr. 2016;83(2):37-43. Consultado el 25 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp162b.pdf>
9. Sánchez E. Efecto inhibitor de los probióticos: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus Casei y Lactobacillus reuteri, sobre el crecimiento in vitro de porphyromona gingivals. Trabajo teórico de titulación. Consultado el 23 de marzo de 2018. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/6678/1/T-UCE-0015-338.pdf>
10. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Lactobacillus reuteri strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- κ B signaling in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Mar 15;302(6):G608-17. Consultado el 20 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22207578/>
11. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2007 May 12;369(9573):1614-20. Consultado el 22 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499603/>

12. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016 Oct 5;4:e2429. Consultado el 20 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761306/>
13. Blackwood BP, Yuan CY, Wood DR, Nicolas JD, Grothaus JS, Hunter CJ. Probiotic *Lactobacillus* Species Strengthen Intestinal Barrier Function and Tight Junction Integrity in Experimental Necrotizing Enterocolitis. *J Probiotics Health*. 2017 Apr;5(1):159. Consultado el: 22 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638850/>
14. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, et al. Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low Birth Weight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):904. Published 2017 Aug 22. Consultado el 22 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579697/>
15. Ravi M. Msc. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2018;27(1):39–46. Vol I. Consultado el 23 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858617301440?via%3Dihub>
16. Güney-Varal İ, Köksal N, Özkan H, Bağcı O, Doğan P. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):13-19. Consultado el 24 de marzo de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168358/>

17. Repa, A., Thanhaeuser, M., Endress, D. et al. Probiotics (Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula. *Pediatr Res* 77, 381–388 (2015). Consultado el: 22 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2014192>
18. Tamayo M, Perez M, Arango M, Tamayo C, Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g. *Iatreia* vol.19 no.4 Medellín Oct./Dec. 2016. Consultado el 10 de octubre de 2019. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932006000400003
19. Múnera Carolina T, Arango Rivera MV, Cornejo Ochoa JW, Tamayo ME. Incidencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en una cohorte de prematuros menores de 1500 gramos. *Iatreia*. Vol.21.4-S. Consultado el 22 de marzo de 2018. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4521>
20. CJ Hunter, B Podd, HR Ford and V Camerini. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* (2008) 28, S9–S13. Consultado el 8 de octubre de 2019. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp200843.pdf?origin=ppub>.
21. Shalabh G, Sunil S. The Rapidity of Advancement of Feedings in Premature Infants: Evidence Basis and Current Recommendations. *NeoReviews* 2018;19,e675. Consultado el 8 de octubre de 2019. Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/19/11/e675>
22. González J, Muñoz M. Probiotics and necrotizing enterocolitis in preterm infants; to NEC or not to NEC?, this is the question. *Nutr. Hosp.* vol.28 no.6 Madrid nov./dic. 2013. Consultado el 12 de octubre de

2019. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600042

23. Zozaya C, Somoza I, García-Muñoz F, Encinas J, Saenz M. Prevention, diagnosis and treatment of necrotising enterocolitis in newborns less than 32 weeks at birth in Spain. Consultado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-prevencion-diagnostico-tratamiento-enterocolitis-necrosante-articulo-S169540332030031X>

24. Orozco D. Zambrano C. Leboreiro J. Bernárdez I. Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino. Anales médicos Vol. 59, Núm. 4 p. 261 – 266. Consultado el 4 de marzo de 2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc144e.pdf>

25. Yusleivy M. López T. Álvarez V. Early anemia in premature weighing \leq 1500 g: prevalence and associated factors. RevCubanaPediatria.82 N.2 Consultado el 8 de marzo de 2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200004

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS “INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS SUPLEMENTADOS CON LACTOBACILLUS REUTERI”

Datos Generales:

1. Fecha de Nacimiento: _____

2. Género: Femenino: _____

Masculino: _____

3. Edad Gestacional:

- Por FUR: _____

- Por USG prenatal: _____

- Por ballard/capurro: _____

32 – 34 semanas	
28 – 32 semanas	
< 28 semanas	

4. Peso al Nacer:

>1500gramos	
1000 – 1500 gramos	
<1000 gramos	

5. El paciente recibió esteroides prenatales:

Si: _____ No: _____ Cual? _____ Dosis: _____

Semanas de gestación a las cuales recibió esteroides prenatales: _____

6. El paciente curso con sepsis neonatal ó choque séptico?

Si: _____ No: _____

7. El paciente tuvo uso de aminas vasoactivas?

Si: _____ No: _____

Cuál?

Dopamina: _____ Días de utilización: _____

Dobutamina: _____ Días de utilización: _____

Adrenalina: _____ Días de utilización: _____

Noradrenalina: _____ Días de utilización: _____

8. ¿El paciente recibió calostro o lactancia materna? Si: _____ No: _____

Cuántos días? _____

9. ¿El paciente tuvo uso de catéteres umbilicales?

Arterial: Si: _____ No: _____ Días de utilización _____
Venoso: Si: _____ No: _____ Días de utilización _____

10. ¿El paciente ha presentado cultivos positivos?

Si: _____ No: _____
Cuál? _____

11. A los cuántos días de vida se inició alimentación enteral: _____

Volumen de toma: _____

Aumentos por ml/día: _____

12. Días de vida en los cuales se inició a suplementar con lactobacillus reuteri: _____

13. ¿Cuántos días se recibió suplementación con lactobacillus reuteri en totalidad? _____

14. Edad en días al realizar el diagnóstico de Enterocolitis Necrosante: _____

15.Cuál fue la gravedad de enterocolitis necrosante manifestada en el paciente:

IA	
IB	
IIA	
IIB	
IIIA	
IIIB	

16. Que tipo de tratamiento amerito el paciente:

Médico: _____ Quirúrgico: _____

Si tratamiento fue quirúrgico, mencionar hallazgos encontrados trans-operatoriamente:

16. El paciente recibió alguna transfusión con hemoderivado? Si: _____ No: _____

A los cuantos días de vida _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PACIENTES PREMATUROS”**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.