

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**USO DE SURFACTANTE PULMONAR COMO FACTOR PROTECTOR DE
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PREMATUROS DEL
HOSPITAL BELÉN, TRUJILLO, 2008- 2018**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

SILVIA KAREN DELGADO GARCÍA

ASESOR:

DR. WILLIAM YNGUIL AMAYA

TRUJILLO – PERÚ

2019

MIEMBROS DEL JURADO Y ASESOR

DR. ROGER COSTTA OLIVERA

PRESIDENTE

DRA. ELIDE CORONEL DE HUERTA

SECRETARIO

DRA. FIORELLA FLORES FIGUEROA

VOCAL

DR. WILLIAM YNGUIL AMAYA

ASESOR

DEDICATORIA

A mis padres, Jorge y Silvia, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, por sus sabios consejos, por confiar y creer en mí, por enseñarme que para conseguir nuestras metas debemos tener determinación y perseverancia.

A mis hermanos, Jorge y Patricia, por apoyarme en todo momento, por hacerme reír siempre.

A mis tíos, Rosa y Javier, por apoyarme durante el año del internado lejos de mi familia, por sus enseñanzas, por su cariño y comprensión

A mi abuelita Miriam, por su nobleza y amor, por ser parte fundamental de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía en mi vida y a lo largo de mi carrera, por su bendición cada día.

A mi familia, por su apoyo a lo largo de la carrera, por su inmenso amor , sin ellos no estaría donde ahora estoy.

Al Dr. William Ynguil, por aceptar ser mi asesor y apoyarme para la culminación de este trabajo.

A la Dra. Lida Távara, por apoyarme desde el inicio de este proyecto, por sus aportes y contribuciones a este trabajo.

ABSTRACT

Objective: To determine if the use of pulmonary surfactant is a protective factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants in the Hospital Belen de Trujillo 2008-2018.

Materials and Methods: Observational, analytical, transversal, retrospective study. The population consisted of premature neonates of the Neonatal Intensive Care Unit of the Belen de Trujillo Hospital during the 2013-2018 period. A randomization was performed with 146 analysis units divided into 73 cases and 73 controls.

Results: From the statistical analysis it was determined that the sociodemographic variables of weight, gestational age, APGAR 5', use of glucocorticoids, enteral feeding did not show statistically significant results. It was found that those patients who used intratracheal pulmonary surfactant had 0.35 times protection from having ENC compared to those who do not use (95% CI 0.44-0.97, $p = 0.036$).

Conclusions: It was found that the use of pulmonary surfactant is a protective factor for necrotizing enterocolitis. Those premature infants who received intratracheal surfactant had 35% protection to avoid developing necrotizing enterocolitis against those who did not use intratracheal surfactant.

Keywords:

- Necrotizing enterocolitis; Premature Births; Pulmonary surfactant.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso del surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros en el Hospital Belén de Trujillo 2008-2018.

Métodos y procedimientos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles. La población estuvo conformada por los neonatos prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Belén de Trujillo durante el período 2008-2018. Se realizó un aleatorizado con 128 unidades de análisis divididas en 55 casos y 73 controles.

Resultados: Del análisis estadístico se determinó que las variables sociodemográficas de peso, edad gestacional, APGAR 5', uso de glucocorticoides, alimentación enteral no presentaron resultados estadísticamente significativos. Se encontró que aquellos pacientes que usaron surfactante pulmonar intratraqueal tuvieron 0.35 veces protección de tener ENC en comparación con los que no lo usaron (IC95% 0.44-0.97, $p=0.036$)

Conclusiones: Se encontró que el uso de surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante. Aquellos neonatos prematuros que recibieron surfactante intratraqueal presentaron protección de un 35% para no desarrollar enterocolitis necrotizante frente a los que no utilizaron surfactante intratraqueal.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante, nacidos pretérmino, surfactante pulmonar.

INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
ABSTRACT.....	iii
RESUMEN	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS	6
2.1 Tipo de estudio	6
2.2 Población	7
2.3 Muestra y muestreo.....	8
2.4 Variables y operacionalización de variables.....	10
2.5 Procedimiento y técnicas de estudio	13
2.6 Análisis estadístico de datos.....	13
2.7 Aspectos éticos	14
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	20
V. CONCLUSIONES	23
VI. RECOMENDACIONES	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
VIII. ANEXOS.....	28

I. INTRODUCCIÓN

La prematuridad, definida por la Organización Mundial de la Salud como el nacimiento que ocurre antes de completarse las 37 semanas⁽¹⁾, es un determinante importante de mortalidad y morbilidad neonatal, presentándose en el Perú durante en el año 2010 en 07 pacientes por cada 100 nacimientos vivos y con consecuencias a largo plazo⁽²⁾, siendo considerada para algunos países como de alta prioridad por los enormes costos que generan al Estado.

Dentro de las complicaciones y causas de muerte más notables en recién nacidos prematuros se encuentran: Enfermedad de membrana hialina, hemorragia cerebral intra y periventricular, enterocolitis necrotizante y las infecciones nosocomiales (3).

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la emergencia gastrointestinal más común en los recién nacidos⁽⁴⁾ y a pesar de los avances en la atención preventiva aún continúa siendo una causa de alta mortalidad requiriendo el 50% de pacientes una intervención quirúrgica⁽⁵⁾. Aquellos sobrevivientes tienen complicaciones a largo plazo como el síndrome de intestino corto y deterioro del neurodesarrollo⁽⁶⁻⁸⁾. Esta patología afecta entre el 7 al 13% de los recién nacidos prematuros y tiene una mortalidad de hasta 35%⁽⁵⁻⁷⁾. La incidencia de NEC aumenta conforme disminuye el peso y la edad gestacional, afectando inclusive hasta al 10% de los nacidos a término⁽⁹⁾. Estudios refieren que el aumento de la incidencia se explica por el aumento de la tasa de supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer o a patologías como la hipoxia, corioamnionitis entre otras^(7,9).

La etiología es compleja y multifactorial, incluyendo la predisposición genética, inmadurez intestinal, desequilibrio microvascular, colonización microbiana anormal y mucosa intestinal altamente inmunorreactiva⁽¹⁰⁾ , planteando además vías inflamatorias que conducen a isquemia intestinal, neumatosis y perforación⁽¹¹⁾, y desequilibrios entre bacterias comensales protectoras y dañinas ^(6,12) que a pesar de la ausencia de aislamiento del patógeno, predisponen un escenario desfavorable para el intestino que por la condición de prematuridad y fragilidad es muy susceptible a lesiones por aumento de permeabilidad^(5,12) . Otros autores manifiestan que la activación y aumento de receptores de Linfocitos tipo Toll 4 intestinal son la clave en la patogenia de NEC⁽¹³⁾ permitiendo la trasposición bacteriana⁽¹⁴⁾ y posterior inflamación y necrosis tisular. En la actualidad, algunas medidas de prevención han sido propuestas a partir de su fisiopatología tales como el uso de glucocorticoides prenatales, alimentación con leche materna, restricción de líquido y uso de probióticos^(15,16) . Sin embargos, existen estudios actuales que reportan una menor incidencia de NEC en los neonatos que utilizan surfactante pulmonar⁽¹⁷⁻²¹⁾.

El surfactante es una mezcla compleja de lípidos y proteínas que reduce la tensión superficial⁽²²⁾; contiene fosfolípidos saturados como dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas surfactantes de tipo A, B, C y D⁽²³⁾. Su deficiencia es la principal causa de mortalidad neonatal por insuficiencia respiratoria, denominada Enfermedad de Membrana Hialina⁽²⁵⁾ , y siendo el uso de éste uno de los pilares de su tratamiento ^(6,26).

El papel del surfactante exógeno pulmonar como protector de NEC ha sido poco estudiado en la actualidad. Existen estudios que sostienen que la proteína A del surfactante forma parte del sistema inmune innato y que se expresa también en órganos como el estómago y el intestino ^(27,28) . En el 2001, Fernández L et al. determinó que el uso de surfactante fue un factor protector para NEC (OR:0.38; IC95: 0.18-0.79, $p<0.005$) y para otras enfermedades como neumonía, hemorragia interventricular y alteraciones auditivas⁽¹⁷⁾ ; en el 2008, Gagliardi et al. encontraron que el tratamiento con surfactante se asoció con un disminución del riesgo para NEC (OR:0.41, IC95%: 0.19-0.90, $p<0.005$)⁽²⁹⁾ . En el 2009, Roger Soll et al. mediante una revisión sistemática reportaron una tendencia a disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante en grupos de neonatos prematuros que utilizaron dosis múltiple de surfactante pulmonar⁽²¹⁾ . En el 2012, Canpolat et al, mediante un diseño experimental en ratas determinaron que el uso de surfactante exógeno administrado vía oral (Curosuft) tiene un potente y directo potencial antioxidante redujo el estrés oxidativo producido por el NEC.⁽³⁰⁾

En el 2017, Noor Samuels et al, mediante una revisión sistemática encontró a través de dos estudios en neonatos prematuros el uso de surfactante pulmonar como factor protector para uno y factor de riesgo para otro⁽²⁰⁾.

Siendo la prematuridad un problema de salud pública con altos costos para el estado, condicionante para múltiples patologías entre las cuales destaca la Enterocolitis Necrotizante con su alta tasa de complicaciones neurológicas a largo

plazo queda en evidencia la importancia de estudiar alternativas de prevención. Existen pocos estudios a nivel nacional e internacional que relacionan el rol del uso de surfactante con la NEC, a pesar de evidencia experimental que sugiere que las propiedades del surfactante a partir de las proteínas A y D atenúan la cascada proinflamatoria causante del NEC. Frente a esta evidencia, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Es el uso del surfactante pulmonar un factor protector para la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros?

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 General

- Determinar si el uso del surfactante pulmonar vía intratraqueal es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros en el Hospital Belén de Trujillo 2008-2018.

1.1.2 Específicos

- Determinar la frecuencia de exposición de los neonatos prematuros que usaron surfactante pulmonar vía intratraqueal y presentaron Enterocolitis Necrotizante (NEC).
- Determinar la frecuencia de exposición de los neonatos prematuros que usaron surfactante pulmonar vía intratraqueal y no presentaron NEC.

1.2. HIPÓTESIS

1.2.1 Hipótesis nula (Ho)

El uso de surfactante pulmonar vía intratraqueal no es un factor protector para enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros del Hospital Belén de Trujillo en el período 2008-2018.

1.2.2 Hipótesis alterna (Ha)

El uso de surfactante pulmonar vía intratraqueal es un factor protector para enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros del Hospital Belén de Trujillo en el período 2008-2018.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.



2.2 Población

La población del presente estudio son los neonatos prematuros del Servicio de Neonatología del Hospital Belén durante el período 2008-2018.

A continuación se presentan los criterios de selección:

CASOS

Criterios de Inclusión

- Recién nacidos prematuros de entre 20 a 36 6/7 semanas.
- Recién nacidos con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

CONTROLES

Criterios de inclusión

- Recién nacidos prematuros entre 20 y 36 6/7 semanas.
- Recién nacidos sin diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

Criterios de exclusión para casos y controles.

- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante previo al uso de surfactante.
- Recién nacidos que fallecieron en las primeras 72 horas de vida post administración de surfactante intratraqueal.
- Historias clínicas incompletas para los datos requeridos en el estudio.

- Recién nacidos referidos post administración de surfactante intratraqueal antes de cumplir el período de observación.
- Recién nacidos con asfixia severa ó apgar <3.

2.3 Muestra y muestreo

- **Unidad de análisis:**

La unidad de análisis fue el neonato prematuro de la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Belén.

- **Unidad de muestreo:**

Está constituida por las historias clínicas de los neonatos prematuros.

- **Tipo de muestreo:**

Se utilizó un muestreo aleatorizado mediante generación de números aleatorios en un software de acceso gratuito en internet www.generadordenumerosaleatorios.com . Se recolectó historias clínicas de neonatos que cumplan con los criterios selección del estudio, cuyos códigos de identificación fueron recabados en el Área de Estadística del Hospital de Belén. Posteriormente, se sorteó 146 historias clínicas al azar y los códigos elegidos fueron apuntados en una hoja adicional siendo identificados posteriormente por el Área de Archivos del Hospital para tener acceso a la información requerida, la cual fue vertida en una ficha de recolección de datos.

- **Tamaño muestral:**

Se realizó el cálculo del tamaño muestral utilizando una frecuencia de exposición teórica máxima de 0.5 y un OR de 0.38^(17,31).

$$n = \frac{(Z_a \times \sqrt{2p(-p)} + Z_b \times \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p_1 = \frac{OR \times p_2}{(1 - p_2) + OR \times p_2}$$

Donde:

P₁: 1- P₂

P₂: Proporción o frecuencia en los controles

OR: Odds Ratio

Z_a: Valor Z para alfa = 1.96

Z_b: Valor Z para beta = 0.84

Se calculó un tamaño muestral de 146, divididos en grupos de casos y grupos de controles de 73 cada uno.

2.4 Definición operacional de variables

Se definió operacionalmente a las variables del presente estudio: *edad gestacional*, *sexo*, *peso al nacer*, *APGAR 5'*, *Uso de glucocorticoides*, *Surfactante Pulmonar* y *Enterocolitis Necrotizante*. La matriz de operacionalización de variables se presenta a continuación:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
VARIABLE INDEPENDIENTE					
					Sí
USO DE SURFACTANTE PULMONAR INTRATRAQUEAL	Administración de al menos 1 dosis (200mg/kg/dosis) de surfactante pulmonar en el neonato vía intratraqueal.	Cualitativa	Nominal	Uso de surfactante	No
VARIABLE DEPENDIENTE					
					Sí
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	Diagnóstico clínico de ENC confirmada según Estadios de Bell. (Ver Anexo 2).	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico	No

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS					
EDAD GESTACIONAL	Edad gestacional del producto prematuro calculada con Capurro o Ecografía cerebral según sea el caso.	Cualitativa	Intervalo	Semanas acumuladas	<32 >32
SEXO	Género	Cualitativa	Nominal	Sexo	Masculino Femenino
PESO AL NACER	Peso del producto prematuro al momento de su nacimiento.	Cualitativa	De razón	Peso en gramos	<1000 ≥1000
APGAR 5'	Puntaje acumulado producto de la evaluación con Test de APGAR a los 5 minutos.	Cualitativa	Ordinal	Puntos	<7 ≥7

USO DE GLUCOCORTICOIDES	Administración de				Sí
	como mínimo 1 dosis de betametasona en periodo antenatal (12 mg cada 24h durante 48h)	Cualitativa	Nominal	Administración	No

ALIMENTACIÓN ENTERAL	Técnica				Sí
	nutricional que administra nutrientes directamente al tracto gastrointestinal en los neonatos mediante una sonda.	Cualitativa	Nominal	Alimentación	No

2.5. Procedimientos y técnicas

Se solicitó la autorización correspondiente al Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo para la ejecución del proyecto, previa aprobación del proyecto de Tesis por la Universidad Privada Antenor Orrego. Posteriormente, se solicitó la información correspondiente a la Oficina de Estadística del nosocomio identificando los números de historias clínicas de los pacientes neonatos prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Belén durante el período 2008-2018 por medio de la codificación CIE-10. Se seleccionó mediante muestreo aleatorizado a partir de números aleatorios generados en un programa de acceso libre en internet. Las historias fueron ubicadas en el Archivo de Historias del nosocomio, y después se recolectó la información en la ficha de recolección de datos (anexo1) hasta completar el número requerido por el tamaño muestral. Finalmente, los datos consignados en la ficha fueron transcritos a una Hoja de Microsoft Excel, siendo esta revisada 3 veces contrastándola con la ficha de recolección de datos para evitar omisión o el ingreso de datos erróneos.

2.6 Plan de análisis de datos

Para el análisis univariado se utilizó frecuencias absolutas y relativas; para el análisis bivariado, la relación entre las variables uso de surfactante pulmonar y enterocolitis necrotizante fueron analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2) y la medida de asociación Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95% y $p < 0.05$ estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó usando el programa estadístico Stata versión 14 para Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

2.7 Aspectos éticos

Se siguieron los lineamientos internacionales para el adecuado uso de los datos y la conservación de la ética en la investigación. Una vez aprobado el protocolo por el Comité de ética Institucional de la UPAO, se solicitó la autorización del Hospital Belén para su respectiva ejecución.

III. RESULTADOS

Se calculó un tamaño de muestra de 146, sin embargo se contó con 128 neonatos prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo. Si bien en el sistema informático del Hospital sí se localizaron las 18 historias restantes concernientes al diagnóstico de enterocolitis necrotizante, en el archivo físico de historias clínicas no estaban disponibles al momento de la búsqueda y algunas historias clínicas no cumplían con los criterios de inclusión con lo que al no existir mayor cantidad de historias clínicas con tal diagnóstico disminuyó la muestra.

Se calculó la potencia estadística correspondiente a: 1) la mínima cantidad de muestra requerida para encontrar una diferencia entre categorías al 80%, y 2) la potencia estadística de la muestra de 128 neonatos en este estudio. Para el primer caso, utilizando el estudio de Fernandez et al ⁽¹⁷⁾. se utilizó como proporción de expuestos a 0.7 y de no expuestos a 0.17. Con esto se calculó que, con una potencia del 80% y para establecer una diferencia significativa, se necesita una muestra total de 26 neonatos teniendo en cuenta una relación de no expuestos a expuestos de 1, es decir, un grupo de expuestos y no expuestos de 13 cada uno. En relación al segundo, el cálculo de la potencia estadística para un muestra de 128 neonatos con una relación de no expuestos a expuestos de 1 y los datos de 26 neonatos con ENC y uso de surfactante, y 29 con ENC y no uso de surfactante, se obtuvo una potencia final de 99.9%. Por lo anteriormente expuesto, se concluye que la muestra es

suficiente para poder encontrar diferencias significativas en relación a la enterocolitis necrotizante y el uso de surfactante.

En la tabla 01 se presentan las características sociodemográficas de los neonatos prematuros. Del sexo masculino, el 49.15% (n=29) tuvo enterocolitis necrotizante (NEC) y del sexo femenino, el 37.68%(n=26) presentaron tal enfermedad; encontrándose un $p=0.191$ resultando no estadísticamente significativo.

La mediana de la edad gestacional de los que tuvieron NEC fue de 32 semanas con Rango Intercuartílico (RI) de 25-36. De forma categorizada, los que tuvieron menos de 32 semanas de edad gestacional, el 46.81% (n=22) tuvo NEC; caso contrario, en los que tuvieron más de 32 semanas, el 40.74% (n=33) presentó la enfermedad, encontrándose un $p=0.504$ no estadísticamente significativo.

El promedio del peso al nacer de los que tuvieron NEC fue de 1491g con Desviación Estándart (DS) de 449.7g. Para el peso categorizado, de los que tuvieron menos de 1000g, el 45.45% (n=5) tuvieron NEC, y de los que tuvieron mayor o igual a 1000g, el 42.74% (n=50) presentó la enfermedad, encontrándose un $p=0.0552$ resultadando no estadísticamente significativo.

En relación al APGAR 5', los que tuvieron ENC tuvieron como mediana 8 puntos con RI de 4 a 9. De forma categorizada, de aquellos que tuvieron menos de 7puntos, el 43.75% (n=7) tuvo NEC, y de los que tuvieron mayor o igual a 7puntos, el 42.86%

(n=48) presentó la enfermedad, encontrándose un $p=0.946$ resultando no estadísticamente significativo.

Aquellos que recibieron corticoides antenatales y presentaron NEC fue 31.82% (n=7), con una mediana de dosis de 1 con RI:1-4, en relación de aquellos que no recibieron corticoides antenatales y presentaron la enfermedad, 45.28% (n= 48); encontrándose un $p= 0.246$ resultando estadísticamente no significativos.

Aquellos que tuvieron alimentación enteral y presentaron NEC fueron 68% (n=68) en relación con aquellos que no recibieron alimentación enteral 53.57% (n= 16) y presentaron la enfermedad; obteniéndose un $p= 0.158$ resultando no estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características de la población según Enterocolitis Necrotizante

Enterocolitis Necrotizante			
	Si	No	P
Sexo			0.191
Masculino	29 (49.15)	30 (50.85)	
Femenino	26 (37.68)	43 (62.32)	
Edad Gestacional	32 RI: 25-36	33 RI: 26-36	0.504
<32	22 (46.81)	25 (53.19)	
>= 32	33 (40.74)	48 (59.26)	
Peso al nacer	1491 DS:449.7	1707 DS:544.5	0.552
<1000	5 (45.45)	6 (54.55)	
>=1000	50 (42.74)	67 (57.26)	
APGAR 5'	8 RI:4-9	8 RI:3-10	0.946
<7 ptos	7 (43.75)	9 (56.25)	
>= 7ptos	48 (42.86)	64 (57.14)	
Uso de Glucocorticoides			0.246
Si	7 (31.82)	15 (68.18)	
No	48 (45.28)	58 (54.72)	
Dosis de glucocorticoides	1 RI:1-4	2 RI:1-4	0.21
Alimentación enteral			0.158
Si	68 (68)	32 (32)	
No	15 (53.57)	13 (46.43)	

Para la relación del uso de surfactante pulmonar via intratraqueal con Enterocolitis Necrotizante se realizó un análisis bivariado, utilizando la regresión logística donde se obtuvo el siguiente resultado compatible con el objetivo general del estudio: aquellos que usaron surfactante tuvieron 0.35 veces protección de tener ENC en comparación con los que no lo usaron (IC95% 0.44-0.97, p=0.036). Para datos adicionales, revisar la tabla 2.

Tabla 2. Análisis bivariado de la Enterocolitis Necrotizante

		ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		
		Si	No	Total
SURFACTANTE PULMONAR VIA INTRATRAQUEAL	Si	26 (35.14)	48 (64.86)	74
	No	29 (53.7)	25 (46.3)	54

$X^2 = 0.036$ (P<0.05)

OR= 0.65 (IC= 0.44 – 0.97)

IV. DISCUSIÓN

La prematuridad es una condición que expone al neonato a diferentes tipos de comorbilidades que parte de la consigna de que la falta de maduración orgánica conllevará a una mala adaptación al nuevo entorno en el que el individuo continuará su desarrollo, lo cual conlleva a tasas de morbilidad y mortalidad mucho más altas que los pares a término. Dentro las de diferentes patologías asociadas a la prematuridad, encontramos a la enterocolitis necrotizante (NEC) que se describe con una prevalencia del 7%⁽³²⁾ como una real emergencia gastrointestinal de las más frecuentes, motivo de intervención quirúrgica.

Se cree que las proteínas SP-A Y SP-D del surfactante pulmonar juegan un rol importante la respuesta inmunitaria del pulmón lo que podría ocasionar una disminución de la cascada inflamatoria mediada por los receptores tipo Toll TLR4 en el intestino ⁽³³⁾.

Presentamos en nuestro estudio datos relacionados a la edad de los neonatos prematuros donde aquellos que tuvieron NEC tuvieron de mediana 32 semanas con RI: 25-36, en comparación a las 33 semanas y RI: 26-36 de los que no la tuvieron. De los que tuvieron mayor o igual de 32 semanas, el 40.74% (n=33) tuvo NEC en comparación al 46.81 (n=22) de los de menos de 32 semanas que no tuvieron NEC.

En relación al peso al nacer se encontró que aquellos que tuvieron menos de 1000 gr (45.45%, n=5) tuvieron NEC, en comparación a los 42.74%(n=33) que presentaron

un peso mayor o igual a 1000 gr. Está claro que existe en la literatura una relación inversamente proporcional entre la edad gestacional y el peso en relación a la NEC, reportando además que NEC se presenta más en los menores de 32 semanas, afirmación que no corresponde con nuestros hallazgos ⁽³⁴⁾.

En relación al sexo, de los que tuvieron sexo masculino, el 49.15% (n=29) tuvo NEC y en el sexo femenino, el 37.68%(n=26). No se encontró asociación significativa entre dichas variables, lo cual también se encontró en el estudio de Estrany en donde se encontró mayor fuerza de asociación en el sexo femenino (35). Se reportó además uso de glucocorticoides y NEC (31.82%; n=7), con una dosis de administración de 1 (1 RI:1-4) no encontrándose asociación significativa . También se describió NEC en relación al uso de alimentación enteral (68%, n=68).

En relación al análisis de la NEC y el Uso de Surfactante, se encontró un ORc de 0.65, con IC 0.44-0.97 y p=0.036. Se encontró que el Uso de Surfactante actúa como factor protector para la NEC. Existen estudios de revisiones de Ensayos Clínicos que no reportan asociación entre NEC y Uso de surfactante ⁽³⁶⁾ . En el 2001, Fernández L et al. determinó que el uso de surfactante fue un factor protector para NEC (OR:0.38; IC95: 0.18-0.79, p<0.005) y para otras enfermedades como neumonía, hemorragia interventricular y alteraciones auditivas⁽¹⁷⁾ ; en el 2008, Gagliardi et al. encontraron que el tratamiento con surfactante se asoció con un disminución del riesgo para NEC (OR:0.41, IC95%: 0.19-0.90, p<0.005) ⁽²⁹⁾. Si bien podemos encontrar a través de investigaciones previas que existe una asociación del uso de

surfactante con la disminución de enterocolitis necrotizante, no se ha determinado el mecanismo de acción del surfactante vía intratraqueal con la disminución de tal enfermedad.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio la incapacidad de tomar los datos de las historias clínicas faltantes redujo el tamaño de la muestra, lo cual no permite hacer la inferencia para toda la población sino únicamente para la muestra seleccionada.

V. CONCLUSIONES

Se encontró que el uso de surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros del Hospital de Belén de Trujillo entre el 2013-2018. Aquellos neonatos prematuros que recibieron surfactante intratraqueal presentaron una protección del 35% para no desarrollar enterocolitis necrotizante frente a los que no utilizaron surfactante intratraqueal.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios adicionales a nivel nacional en diferentes instituciones que aporten mayor nivel de evidencia en el tema, respetando los principios éticos inherentes al problema planteado. También se recomienda comparar los resultados referentes al uso y vía de administración de un determinado tipo de surfactante y comparar entre instituciones los resultados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nacimientos prematuros [Internet]. [citado 24 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Mendoza Tascón LA, Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(4):330-42.
3. Simeoni U. Prematuridad: del período perinatal a la edad adulta. *EMC - Tratado Med.* 2014;18(1):1-7.
4. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, Yang J, Yang C, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):509-15.
5. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2015;78(3):232-8.
6. Niemarkt HJ, de Meij TGJ, van de Velde ME, van der Schee MP, van Goudoever JB, Kramer BW, et al. Necrotizing Enterocolitis: A Clinical Review on Diagnostic Biomarkers and the Role of the Intestinal Microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(2):436-44.
7. Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1 de agosto de 2015;50(8):1405-12.
8. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental Outcomes of Very Low-Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of Observational Studies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 de junio de 2007;161(6):583.
9. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mexicana de Pediatría.* 2015; 82(5): 175-185.
10. McElroy SJ. Unraveling the enigma that is neonatal necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014;34(10):729-30.
11. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis: Shock. *Shock.* abril de 2006;25(4):329-37.
12. Lim JC, Golden JM, Ford HR. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(6):509-18.
13. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Am J Pathol.* 2015;185(1):4-16.

14. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis: *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(3):382-7.
15. Chen A-C, Chung M-Y, Chang JH, Lin H-C. Pathogenesis Implication for Necrotizing Enterocolitis Prevention in Preterm Very-Low-Birth-Weight Infants: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):7-11.
16. Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-C, Lin C-Y, Peng C-C. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. Hills RK, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171579.
17. Fernández-Carrocera LA, Reyes RHB-, Arreola-Ramírez G, Martínez-Cruz C. Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que recibieron surfactante. *Perinatol Reprod Humana [Internet]*. 2001;15(2):139-44.
18. Saka R, Wakimoto T, Nishiumi F, Sasaki T, Nose S, Fukuzawa M, et al. Surfactant protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4. *Pediatr Surg Int [Internet]*. 2016 ;32(1):59-63.
19. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. diciembre de 2018;23(6):374-9.
20. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):105.
21. Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Issue 1. Art. No.: CD000141
22. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids*. enero de 2015;185:153-75.
23. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. enero de 2017;81(1-2):240-8.
25. Liu J, Liu G, Wu H, Li Z. Efficacy study of pulmonary surfactant combined with assisted ventilation for acute respiratory distress syndrome management of term neonates. *Exp Ther Med*. septiembre de 2017;14(3):2608-12.

26. Locci G, Fanos V, Gerosa C, Faa G. Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist. *J Pediatr Neonatal Individ Med JPNIM*. 2014;3(2):e030255.
27. Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory Roles of Surfactant Proteins A and D: Implications in Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(3):252-7.
28. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. enero de 2005;5(1):58-68.
29. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M. Necrotising Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants in Italy: Incidence and Non-nutritional Risk Factors: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):206-10.
30. Canpolat FE, Yurdakök M, Ersin SC. Effects of Enterally Administered Surfactant in a Rat Model of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology*. 2012;102(1):53-8.
31. Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*. agosto de 2015;50(8):1405-1412.
32. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. 2012 [citado 24 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
33. Walther FJ. Is Lung Surfactant Ready 'to Protect and to Serve' in Necrotizing Enterocolitis? *Neonatology*. 2012;102(1):59-60.
35. Estrany XC, Ruiz MTE, Solsona JO, Terrén CA, Aloy JF, Calderón EM, et al. Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante. *An Esp Pediatr*. 1996;45:5.
36. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007836>

VIII. ANEXOS

Anexo 01:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ASOCIACIÓN ENTRE SURFACTANTE PULMONAR Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PREMATUROS DEL HOSPITAL BELÉN, TRUJILLO, 2013- 2018

Fecha actual:

Código: _____

Número de Historia Clínica: _____

DATOS A RECOLECTAR:

- Edad Gestacional (semanas): _____
- Sexo: M () F ()
- Peso al nacer: _____
- APGAR al quinto minuto: _____
- Uso de surfactante pulmonar: Sí () No ()
- Administración de Glucocorticoides: Sí () No ()
 Si la respuesta es sí: Número de Dosis: _____
- Diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante: Sí () No ()
- Alimentación enteral: Sí () No ()
- Uso de probióticos: Sí () No ()

Anexo 02:

Clasificación de Enterocolitis Necrotizante según Estadíos de Bell

1. Sospecha de ENC:

- a. Signos sistémicos leves: apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, letargia.
- b. Signos intestinales leves: distensión abdominal, restos gástricos (pueden ser biliosos), sangre oculta en heces.
- c. Radiografía de abdomen: normal o con signos no específicos.

2. ENC confirmada:

- a. Signos sistémicos moderados
- b. Signos intestinales adicionales: silencio abdominal, dolor a la palpación del abdomen.
- c. Signos radiológicos específicos: neumatosis intestinal o gas en el sistema portal.
- d. Alteraciones analíticas: acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia.

3. ENC avanzada:

- a. Afectación sistémica grave: hipotensión arterial, signos evidentes de shock.
- b. Signos clínicos de peritonitis.
- c. Signos radiológicos de gravedad: neumoperitoneo.

d. Alteraciones analíticas: acidosis metabólica y respiratoria, leucopenia y neutropenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, proteína C muy elevada.