

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

---

**EXPOSICIÓN PRENATAL A ANTIBIÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

---

**Área de investigación:**

Mortalidad materna e infantil

**Autora**

Avalos Rodríguez, Mónica de los Angeles

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Peralta Chávez, Victor

**Secretario:** Cisneros Infanta, Luz Herlinda

**Vocal:** Paz Soldan, Ofelia Magdalena

**ASESOR**

Ruiz Mendez, Angel Pedro

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-0891-5048>

**Trujillo – Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/11/04



**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

---

**EXPOSICIÓN PRENATAL A ANTIBIÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

---

**Área de investigación:**

Mortalidad materna e infantil

**Autora**

Avalos Rodríguez, Mónica de los Angeles

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Peralta Chávez, Victor

**Secretario:** Cisneros Infanta, Luz Herlinda

**Vocal:** Paz Soldan, Ofelia Magdalena

**ASESOR**

Ruiz Mendez, Angel Pedro

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-0891-5048>

**Trujillo – Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/11/04

## **DEDICATORIA**

Este gran proyecto se lo dedico a mis padres, Gladys Rodríguez y Abner Avalos, quienes estuvieron conmigo durante este largo camino de carrera universitaria, apoyándome incondicionalmente y brindándome todo lo necesario para que esto se haga realidad.

A mis hermanas Lisseth y Jazmine quienes fueron un gran pilar en mi vida para poder continuar día a día en este largo camino de altos y bajos.

A mi amiga Brenda quien estuvo conmigo hasta el final en las buenas y en las malas.

A mi enamorado Juan Manuel, en quien encontré un gran apoyo emocional, y quién me hizo levantarme a pesar de todos los obstáculos que se me presentaron en la parte final de mi tesis.

Al Dr. Pedro Ruiz, mi asesor, quien me guió durante todo este proceso.

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a Dios y al universo por guiarme e iluminarme con su fuente de amor y sabiduría.

A mi familia, porque fueron parte de este proceso, porque me apoyaron en cada momento, porque siempre creyeron en mí y no dudaron en que lo lograría.

A mi pareja, quien mostró interés y preocupación en el proceso final de mi tesis, y me apoyó en todo lo que pude necesitar.

A mi asesor Dr. Pedro Ruiz, y co- asesores Dra. Lida Tavera y Dra. Fiorella Flores, cada uno cumplió un rol importante en este proyecto y gracias a ellos, ésto es posible.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar si la exposición prenatal a antibióticos es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos (RN) prematuros. **Método:** Estudio de casos y controles, donde se examinó las historias clínicas de 216 RN prematuros y sus madres, nacidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo y Hospital Belén de Trujillo entre el 2014 y 2019, divididos en 72 RN con ECN y 144 controles, se verificó en las madres la exposición a corticosteroides y antibiótico antes del parto, en este último se anotó la hora administración según kardex de enfermería. Se determinaron las frecuencias, odds ratio (OR) y OR ajustado por análisis multivariado. **Resultados:** El 58.3% de los RN con ECN y el 51.4% de los controles estaban expuestos a antibiótico prenatal ( $p=0.335$ ). La exposición a aminoglucósido presentó asociación a ECN, aunque no se mantuvo significativa en el multivariado. El inicio del antibiótico entre las 48 a 72 horas previas al parto fue más frecuente en los RN con ECN (16.7%) y se mantuvo como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado (ORa: 2.63, IC95%: 1.7-7.11). Los factores de riesgo intervinientes fueron la corticoterapia prenatal (ORa: 2.06, IC95%: 1.11-3.83) y la sepsis tardía (ORa: 2.29, IC95%: 1.15-4.59). **Conclusión:** La exposición prenatal a antibióticos es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

**Palabras clave:** antibioticoterapia prenatal, enterocolitis necrotizante, factor de riesgo.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze whether prenatal exposure to antibiotics is a risk factor for necrotizing enterocolitis (NEC) in premature newborns (NBs). **Method:** Case-control study, where the medical records of 216 premature newborns and their mothers, born at the Hospital Regional Docente de Trujillo and Hospital Belén de Trujillo between 2014 and 2019, divided into 72 newborns with NEC and 144 controls, were examined. The exposure to corticosteroids and antibiotics before delivery was verified in the mothers, in the latter the time of administration was recorded according to the nursing kardex. Frequencies, odds ratio (OR), and adjusted OR were determined by multivariate analysis. **Results:** 58.3% of the newborns with NEC and 51.4% of the controls were exposed to prenatal antibiotics ( $p=0.335$ ). Exposure to aminoglycoside was associated with NEC, although it did not remain significant in the multivariate. The initiation of antibiotics between 48 and 72 hours before delivery was more frequent in NBs with NEC (16.7%) and remained an independent risk factor in the multivariate analysis (aOR: 2.63, 95% CI: 1.7-7.11). The intervening risk factors were prenatal corticosteroid therapy (aOR: 2.06, 95% CI: 1.11-3.83) and late sepsis (aOR: 2.29, 95% CI: 1.15-4.59). **Conclusion:** Prenatal exposure to antibiotics is a risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants.

**Keywords:** prenatal antibiotic therapy, necrotizing enterocolitis, risk factor.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	vi
ABSTRACT .....	vii
ÍNDICE DE TABLAS O GRÁFICOS .....	1
I. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 PROBLEMA .....	2
1.2 OBJETIVOS .....	2
1.2.1 OBJETIVO GENERAL .....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	2
II. MARCO DE REFERENCIA .....	4
2.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.....	4
2.2 MARCO TEÓRICO .....	4
2.3 MARCO CONCEPTUAL.....	7
2.4 SISTEMA DE HIPÓTESIS .....	7
2.5 VARIABLES: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	8
III. METODOLOGÍA EMPLEADA .....	9
3.1 TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	9
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO.....	9
3.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	9
3.2.2 MUESTRA .....	10
3.3 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	11
3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	11
3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	12
IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....	13
V. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	16
CONCLUSIONES .....	22
RECOMENDACIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23
ANEXOS .....	27

## ÍNDICE DE TABLAS O GRÁFICOS

**Tabla 1.** Análisis de la exposición prenatal a antibióticos como factor de riesgo de enterocolitis necrotizante..... 144

**Tabla 2.** Análisis de las características pre y posnatales de los recién nacidos incluidos en el estudio, según la presencia de enterocolitis necrotizante..... 135

**Tabla 3.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuro..... 156

## I. INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad característica de los prematuros que se asocia a grandes tasas de morbimortalidad y emergencias quirúrgicas gastrointestinales (1). Su compromiso intestinal debido al proceso inflamatorio que genera puede llegar a causar neumatosis, perforación intestinal y lesión isquémica (2).

Puede presentarse entre 0.5 a 5 de cada mil recién nacidos vivos, mostrando una relación inversa con la edad gestacional: a menor edad gestacional, mayor riesgo de ECN y mayor mortalidad (3). Debido a las pocas referencias estadísticamente significativas sobre esta enfermedad, en nuestro país no contamos con cifras exactas sobre su prevalencia; sin embargo, se estima que entre el 16 al 20% de los niños que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con esta patología, fallecen (4).

La identificación temprana de la enfermedad y de los factores asociados a ella, son de vital importancia para poder brindar un manejo adecuado y reducir las complicaciones (5). Se ha observado que el uso preliminar de antibióticos o una duración larga posterior al nacimiento contribuyen al desarrollo y agravamiento de ECN (6). Debido a que el uso de antibióticos es frecuente en la UCIN, las cifras más elevadas de presentación de estos casos se han registrado en estos lugares (7).

LA antibioticoterapia empírica durante el embarazo para tratar infecciones tanto de la madre o como profilaxis para el neonato, también afectan la microbiota intestinal, contribuyendo a la transmisión vertical y aumentando el riesgo de ECN (8). Ante todo, surge esta investigación con la finalidad de poder comprender un poco más la asociación existente entre la antibioticoterapia y el desarrollo de ECN, así como poder aportar datos de nuestro entorno hospitalario y manejo neonatal.

## **1.1 PROBLEMA**

¿Es la exposición prenatal a antibióticos un factor de riesgo para Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo y Hospital Belén de Trujillo durante en el periodo 2014- 2019?

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar si la exposición prenatal a antibióticos es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la frecuencia de exposición prenatal a antibióticos en recién nacidos prematuros con enterocolitis necrotizante.
- Calcular el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros con exposición prenatal a antibióticos.
- Determinar los factores intervinientes en el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros

## **1.3 JUSTIFICACIÓN**

La importancia de este proyecto radica en la necesidad de ampliar los conocimientos existentes sobre los factores que intervienen en las altas tasas de morbimortalidad que presentan enfermedades como la enterocolitis necrotizante, la cual a pesar de no presentar una incidencia muy alta, es la causante de casi un cuarto de los fallecimientos de los neonatos ingresados a los servicios de cuidados intensivos; teniendo en cuenta, además, que los pocos estudios encontrados son basados en poblaciones con características muy distintas a las que presentan la de esta investigación y que el contexto de sus sistemas hospitalarios y de atención en salud difieren enormemente. Con todo ello presente, se espera poder generar datos que permitan implementar programas de intervención sobre los factores de riesgo asociados a esta patología y así reducir los índices de complicaciones,

secuelas y muerte. Comprender la relación entre la exposición prenatal de antibióticos y el desarrollo de ECN permitirá tomar conciencia del uso indiscriminado que se viene realizando sobre estos fármacos y poder valorar así el riesgo-beneficio dentro de estas situaciones.

## **II. MARCO DE REFERENCIA**

### **2.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO**

Weintraub A, et al, realizó un estudio retrospectivo de casos y controles; recopiló datos de lactantes con diagnóstico de ECN entre 1988 y 2006. Se revisó la historia clínica de todos aquellos lactantes con diagnóstico de ECN según la clasificación de Bell en el estadio IIA. Se obtuvo un registro de 173 bebés sin embargo con criterios de exclusión quedó un total de 97 recién nacidos, que se comparó con recién nacidos que no tenían el diagnóstico de ECN. El odds ratio (OR) ajustado para la exposición prenatal a antibióticos específicamente a la ampicilina fue significativamente mayor para los lactantes que desarrollaron ECN (OR 2.3. intervalo de confianza del 95% 1.1, 4.8, P= 0.003) que para los lactantes del grupo control (9).

Reed BD et al, realizó un estudio a través de una cohorte existente desde el 2009 al 2012, de 580 recién nacido menores de 32 semanas de gestación. Todos los lactantes en este estudio fueron parte de un estudio prospectivo, financiado por los Institutos Nacionales de Salud. Los recién nacidos en estudio se registraron de historiales entre los años 2009 a 2012. De los 580 bebés incluidos en el estudio, 362 pertenecieron a madres que habían recibido antibióticos en la 72 hora previa al parto, encontrándose que la exposición prenatal a antibióticos se asoció con un menor riesgo de desarrollar ECN (OR 0.28; IC 95% 0.14-0.56; P<0.001) (10).

### **2.2 MARCO TEÓRICO**

La Enterocolitis Necrotizante (ECN) es una enfermedad grave, considerada como una emergencia gastrointestinal y quirúrgica que afecta con mayor frecuencia a los recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer, y por ende se asocia con una mortalidad alta. Su incidencia es muy variable según series de 0,5 a 5 por cada 1000 recién nacidos vivos y epidemiológicamente representa 7.7 por cada 100 ingresos en la unidad de neonatología (1). La edad gestacional y el peso al nacer son factores que juegan un papel muy importante en la variación de la incidencia, se estima que los recién nacidos con < 32 semanas de gestación, el 7% desarrolla ECN, en cuyo caso, la mortalidad es del

30% (3). El 10% de los casos afecta a los bebés con bajo peso al nacer con tasas de mortalidad del 50 %, dependiendo de la gravedad (11).

La Enterocolitis Necrotizante es una enfermedad inflamatoria intestinal, caracterizada por un daño que varía desde la lesión epitelial, compromiso transmural e incluso perforación. (12). Así mismo, se asocia a necrosis isquémica de la mucosa intestinal, inflamación severa e invasión bacteriana, por interacción de factores de riesgo, que resultan en insuficiencia vascular intestinal; extendiéndose como un síndrome clínico patológico de signos y síntomas sistémicos progresivos (13,14). La patogénesis es multifactorial y aún no está claramente definida, aunque la comprensión más acertada es por colonización bacteriana anormal del epitelio intestinal y a partir de allí provocan una cascada de procesos inflamatorios que puede conllevar a la muerte. Es por ello que la interrupción de la microbiota intestinal, principalmente por inmadurez de los órganos, el uso de antibióticos y el mismo ambiente microbiano hospitalario juegan un papel importante en su patogénesis (2, 15).

Se han descrito varios factores asociados a ECN en recién nacidos prematuros y a término. El bajo peso al nacer y la prematuridad son los principales factores predisponente más reconocidos para su desarrollo. Otro factor bien reconocido es el tipo de alimentación con fórmula que es independiente a la edad gestacional, por lo contrario, la alimentación con leche materna es un factor protector. La prematuridad tiende a ser uno de los principales factores puesto que conlleva a los demás, tales como: inmadurez intestinal (motilidad y digestión), inmadurez en la regulación circulatoria intestinal, función de barrera intestinal y defensa inmune; la disbiosis es decir, la alteración de la microbiota, sepsis e hipoxia- isquemia son factores que también se han visto relacionados con ECN (16,17). El uso de antibióticos iniciales y prolongados después del nacimiento también predisponen al recién nacido a desarrollar ECN (18).

La presentación de ECN se puede confundir incluso con sepsis en etapas iniciales, ya que los síntomas son inespecíficos, es por ello que los objetivos principales en la práctica clínica se basan en la identificación y diagnóstico temprano y preciso de ECN. Algunos síntomas tales como distensión abdominal, deposiciones con sangre y altos niveles residuales gástricos o emesis, pueden

llevar a un posible diagnóstico (15,19). Actualmente se utilizan los criterios de clasificación de Bell para poder evaluar la severidad del cuadro a través de manifestaciones sistémicas, gastrointestinales y radiológicas dividiéndose en tres estadios en donde a partir del estadio IIA ya hay un diagnóstico definitivo leve (20). Según la severidad del caso se dará el tratamiento, iniciándose con antibióticos empíricos de amplio espectro, reposo y descompresión intestinal e infusión de líquidos, y en la mayoría de los casos puede requerir intervención quirúrgica (21).

El uso de antibióticos empíricos iniciales en recién nacidos prematuros se asocia a un mayor riesgo de desarrollar ECN e incluso muerte (3) y es que estos son los medicamentos que se usan con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (22). Sin embargo, los antibióticos no solo son usados a partir del nacimiento, sino la administración materna de antibióticos como parte de las mismas complicaciones del embarazo, tales como parto prematuro, trabajo de parto prematuro sin explicación, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis clínica, formarán parte del tratamiento prenatal y serán postulados como antecedentes potenciales para el desarrollo de ECN (23).

Durante el periodo prenatal, la mayoría de antibióticos administrados de manera profiláctica son beta-lactamasas (ampicilina o penicilina), ya sea para la prevención de infección neonatal por *Streptococos* del grupo B, así como prevención de infecciones maternas y neonatales asociados con el parto prematuro, cesárea, sin embargo pueden afectar la microbiota de dos maneras: llegando al torrente sanguíneo neonatal a través del cordón umbilical, permaneciendo por lo menos hasta 10 horas después de la administración influyendo en la colonización temprana; y alterando el microbioma vaginal e intestinal materno, por lo tanto contribuyendo en el proceso de transmisión microbiana vertical (24).

Los periodos prenatal y posnatal son pilares fundamentales para el desarrollo de la microbiota intestinal infantil, siendo susceptibles a factores maternos, el tipo de parto o el tipo de alimentación. El microbioma neonatal depende en gran medida de la flora materna vaginal, así como gastrointestinal, es por ello que la exposición prenatal a los antibióticos puede crear un desbalance en esta flora

nativa posicionando al recién nacido a un mayor riesgo de desarrollar ECN (13, 20). En un estudio se vio que la exposición prenatal a los antibióticos resulto en un aumento de patógenos tales como Staphylococcus , Streptococcus , Serratia y Parabacteroides, constituyendo comunidades altamente peligrosas y características en la patogénesis de esta enfermedad (25), sin embargo en otro estudio se menciona que la exposición a antibióticos maternos en el tercer trimestre de embarazo por periodos más cortos puede conllevar a un menor riesgo al desarrollo de ECN, puesto que ello aceleraría la transferencia de inmunoglobulinas al feto y a la leche materna, modulando respuestas inflamatorias intestinales en el neonato.(26).

### 2.3 MARCO CONCEPTUAL

- **Exposición prenatal a antibióticos:** Antibióticos prenatal o intraparto por prevención de infecciones maternas o neonatales ya sea por, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis o como profilaxis a infecciones por Estreptococo del grupo B (3).
- **Enterocolitis Necrotizante:** Enfermedad inflamatoria intestinal, diagnosticada de acuerdo a los criterios de Bell, según estadios IIA, IIB, IIIA, IIIB (3).

### 2.4 SISTEMA DE HIPÓTESIS

**H<sub>1</sub>:** La exposición prenatal a antibióticos es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

**H<sub>0</sub>:** La exposición prenatal a antibióticos no es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

## 2.5 VARIABLES: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Registro
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>			
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	Diagnóstico clínico (distensión abdominal, sangre en heces macro o microscópica, aspecto séptico, apneas, alteraciones hemodinámicas), confirmado por los criterios de Bell, dentro de los 28 días de recién nacido (19).	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>			
<b>Exposición prenatal a antibióticos</b>	Tratamiento con antibióticos vía endovenosa dentro de las 0 a 72 horas antes del parto (3).	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<b>Edad gestacional</b>	Anotación en la historia clínica de las semanas que duró el embarazo desde la concepción hasta el parto.	Cuantitativa, de razón	Semanas
<b>Peso al nacer</b>	Anotación en la historia clínica del peso del recién nacido.	Cuantitativa, de razón	Gramos
<b>Alimentación con fórmula</b>	Registro de la inclusión de la alimentación con fórmula antes de la aparición de ECN, incluyendo alimentación mixta (leche materna más fórmula).	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>Sepsis neonatal de inicio tardío</b>	Diagnóstico de sepsis neonatal posterior a las 72h de nacimiento y antes de haberse diagnosticado ECN.(22)	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>Cesárea</b>	Registro de nacimiento por cesárea, verificado por reporte operatorio en historia clínica materna o en el CLAP neonatal.	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>Corticoterapia prenatal</b>	Exposición prenatal a terapia con dos dosis de corticoides separadas por al menos 24h, utilizados para la maduración pulmonar fetal (41)	Cualitativa, nominal, dicotómica	SI NO
<b>Inicio de antibioticoterapia</b>	Tiempo en horas correspondiente al momento de inicio de la antibioticoterapia prenatal (obtenido de la hora de la indicación y Kardex de enfermería).	Cuantitativa, de razón	Horas

### **III. METODOLOGÍA EMPLEADA**

#### **3.1 TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles.

#### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO**

La población del presente estudio son los recién nacidos prematuros del Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014- 2019.

##### **3.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

###### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

###### **CASOS**

- Recién nacidos vivos por parto vaginal o cesárea, de ambos sexos, con edad gestacional entre 28 y 32 semanas, con diagnóstico de enterocolitis necrotizante.
- RN con historia clínica en donde se pueda identificar la historia materna y que cuenten con las horas de indicaciones y evoluciones respectivas.

###### **CONTROLES**

- Recién nacidos vivos por parto vaginal o cesárea, de ambos sexos, con edad gestacional entre 28 y 32 semanas, sin ECN.
- RN con historia clínica en donde se pueda identificar la historia materna y que cuenten con las horas de indicaciones y evoluciones respectivas.

###### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- RN con anomalías congénitas, con perforaciones intestinales espontáneas, asfixia perinatal, fallecidos por causa distinta a ECN, hijos de embarazos múltiples o que hayan nacido en otros nosocomios.

### 3.2.2 MUESTRA

#### UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis está constituida por cada recién nacido del Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014- 2019.

#### UNIDAD DE MUESTREO

Está constituida por la historia clínica de cada recién nacido prematuro atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y Unidad de Cuidados Intensivos del Departamento de Neonatología Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014- 2019.

#### MARCO MUESTRAL

Es el registro o listado de las historias clínicas de recién nacidos prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y Unidad de Cuidados Intensivos del Departamento de Neonatología Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014- 2019.

#### TAMAÑO MUESTRAL

Para determinar el número de casos y de controles se aplica la fórmula del muestreo probabilístico, que permite determinar el número n de casos. Se consideró una confianza del 95% ( $\alpha=0.05$ ;  $Z_{\alpha/2}=1.96$ ), una potencia de prueba del 80% ( $\beta=0.80$ ,  $Z=0.842$ ), proporción de expuestos del 46.2% ( $p_1=0.462$ ,  $q_1=0.6715$ ), según referencia(10) y un riesgo OR=0.42, respecto a los pacientes expuestos en los controles, con c=2 controles por cada caso (c=2), se obtiene que el número de casos es 72, por lo que serán necesario 144 controles, haciendo un total de 216 RN prematuros, elegidos mediante muestreo aleatorio simple.

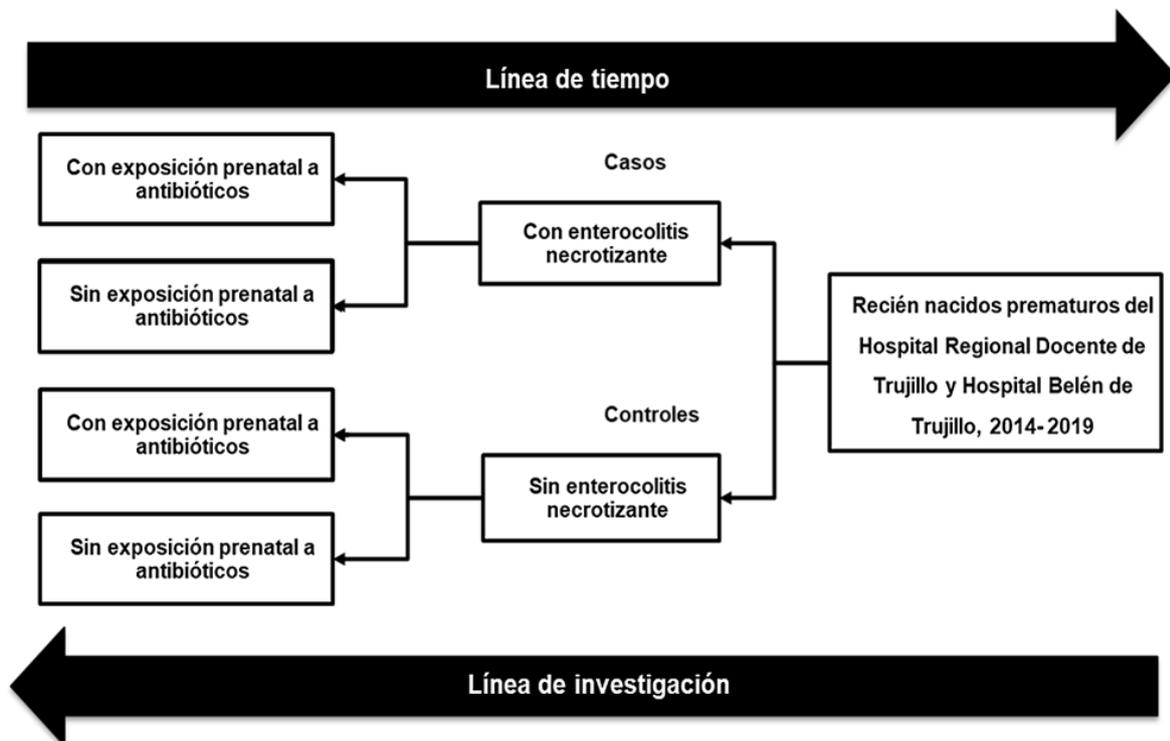
$$n = \frac{\left( Z_{\alpha/2} \sqrt{(c+1)pq} + Z_{\beta} \sqrt{cp_1q_1 + p_2q_2} \right)^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + c p_2}{1 + c}, \quad q = 1 - p, \quad p_2 = \frac{p_1}{p_1 + OR(1 - p_1)}$$

**Donde:**

- $\alpha$  : El Probabilidad de cometer error de tipo I
- $\beta$  : El Probabilidad de cometer error de tipo II
- $Z$  : Coeficiente normal asociado a un tipo de error.
- $p_1$  : Proporción de expuestos en los casos (referencia)
- $p_2$  : Proporción de expuestos en los controles ( $q_2 = 1 - p_2$ )
- OR** : Odds ratio que se desea detectar (referencia)
- C** : Número de controles por caso

### 3.3 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN



### 3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

- Se solicitó la aprobación del proyecto por parte de la entidad correspondiente en la Facultad de Medicina de UPAO para ejecutar el proyecto.
- Una vez obtenido el permiso, se acudió a los hospitales de interés y se presentó una solicitud dirigida a la dirección respectiva para obtener la autorización de revisión de historias clínicas (ANEXO 1).

- Se revisó las historias clínicas con CIE10 P071, P073 Y P060, previamente autorizadas de los ambientes de archivo de ambos hospitales y se seleccionó únicamente a los recién nacidos prematuros dentro del periodo del proyecto de investigación, así como a sus madres.
- Las historias clínicas se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión para los casos y los controles, y mediante muestreo al azar (no probabilístico, por conveniencia) se obtuvo el número de historias requeridas para cada grupo.
- Una vez seleccionadas las historias clínicas para este estudio, se recolectó datos específicos en la ficha de recolección de datos (ANEXO 2).
- Se reunió todas las fichas de recolección de datos, y los datos finales fueron incluidos en una hoja de Excel, para su proceso.

### 3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos se almacenaron en una base de datos en Excel y se procesaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 24.0, presentándolos en cuadros de doble entrada.

**Estadística descriptiva:** mediante tablas, con frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas, y de promedios y desviaciones estándares para variables cuantitativas.

**Estadística analítica:** Las variables cuantitativas se analizaron por T de Student, con significancia si  $p < 0.05$ . Para establecer la asociación de las variables dependiente e independiente se usará en un análisis bivariado la prueba de chi cuadrado; las asociaciones serán consideradas significativas si la probabilidad de equivocarse sea menor al 5% ( $p < 0.05$ ), y se tomó como estimador de medida al Odds ratio (OR), por ser un estudio de casos y controles, este se obtuvo dividiendo la razón de prevalencia en expuestos por la razón en no expuestos, con un intervalo de confianza al 95%. Las variables que resultaron significativas entraron al modelo de regresión logística con el que se obtuvo los factores asociados independientes a ECN.

#### IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

**Tabla 1.** Análisis de la exposición prenatal a antibióticos como factor de riesgo de enterocolitis necrotizante.

	Enterocolitis Necrotizante		OR (IC95%)	Valor p
	SI = 72 (%)	NO = 144 (%)		
<b>Exposición prenatal a ATB</b>				
Si	42 (58.3%)	74 (51.4%)	1.32 (0.75-2.34)	0.335
No	30 (41.7%)	70 (48.6%)		
<b>Tipo de antibiótico</b>				
Penicilinas	2 (2.8%)	3 (2.1%)	1.34 (0.22-8.22)	0.749
Macrólidos	27 (37.5%)	53 (36.8%)	1.03 (0.57-1.85)	0.921
Cefalosporinas	9 (12.5%)	16 (11.1%)	1.14 (0.48-2.73)	0.764
Aminoglucósidos	8 (11.1%)	5 (3.5%)	3.47 (1.09-11.04)	0.026
<b>Inicio del ATB</b>	35.9 ± 23.6	16.4 ± 18.3		<0.001*
De 0 a 11 horas	7 (9.7%)	28 (19.4%)	0.45 (0.18-1.08)	0.068
Entre 12-23 horas	15 (20.8%)	28 (19.4%)	1.09 (0.54-2.20)	0.810
Entre 24-47 horas	8 (11.1%)	9 (6.3%)	1.87 (0.69-5.08)	0.211
Entre 48-72 horas	12 (16.7%)	9 (6.3%)	3 (1.2-7.5)	0.015

**ATB:** antibióticos(s). El inicio del antibiótico (horas) se muestra en promedio ± desviación estándar. Las frecuencias del tipo de antibiótico y los grupos de inicio de antibiótico se muestran como Si/Total.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** Historias clínicas de recién nacidos prematuros del Hospital Belén de Trujillo y Regional Docente de Trujillo.

Los RN con NEC presentaron mayor frecuencia de exposición a ATB, aunque la misma no fue significativa ( $p=0.335$ ). El análisis del tipo de antibiótico mostró que los Aminoglucósidos se asocian con mayor posibilidad de ECN (OR: 3.47,  $p=0.026$ ). Se realizó un análisis del tiempo en el cuál se inició el ATB prenatal, evidenciando que los niños con ECN estuvieron mayor tiempo expuestos al mismo (35.9 versus 16.4 horas,  $p<0.001$ ); evidenciándose que el recibir entre 48 a 72 horas antes del parto se asocia significativamente con mayor riesgo de ECN (OR: 3,  $p=0.015$ ).

**Tabla 2.** Análisis de las características pre y posnatales de los recién nacidos incluidos en el estudio, según la presencia de enterocolitis necrotizante.

	Enterocolitis Necrotizante		OR (IC95%)	Valor p
	SI = 72 (%)	NO = 144 (%)		
<b>Edad gestacional</b>	29.4 ± 1.41	29.8 ± 1.28	No aplica	0.056*
<b>Peso al nacer</b>	1300.6 ± 151.6	1348.2 ± 127.9	No aplica	0.064*
<b>Parto por cesárea</b>				
Si	48 (66.7%)	100 (69.4%)	0.88 (0.48-1.61)	0.679
No	24 (33.3%)	44 (30.6%)		
<b>Corticoterapia prenatal</b>				
Si	43 (59.7%)	61 (42.4%)	2.02 (1.13-3.59)	0.016
No	29 (40.3%)	83 (57.6%)		
<b>Alimentación con fórmula</b>				
Si	29 (40.3%)	38 (26.4%)	1.88 (1.03-3.42)	0.038
No	43 (59.7%)	106 (73.6%)		
<b>Sepsis tardía</b>				
Si	23 (31.9%)	26 (18.1%)	2.13 (1.11-4.09)	0.022
No	49 (68.1%)	118 (81.9%)		

La edad gestacional se expresa en semanas y el peso al nacer en gramos, ambos se presentan por promedio ± desviación estándar.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** Historias clínicas de recién nacidos prematuros del Hospital Belén de Trujillo y Regional Docente de Trujillo.

El promedio de la edad gestacional y el peso al nacer fueron similares en ambos grupos, no presentando diferencias significativas ( $p=0.056$  y  $p=0.064$ , respectivamente). La cesárea fue el tipo de parto más frecuente en ambos grupos y no se asoció con mayor probabilidad de ECN ( $p=0.679$ ). La corticoterapia prenatal fue más frecuente en los RN con ECN (59.7% versus 42.4%) siendo un factor asociado para dicho diagnóstico (OR: 2.02). De manera similar, la alimentación con fórmula se presentó en el 40.3% de los neonatos con ECN y solo en el 26.4% de quienes no presentaron dicha patología (OR: 1.88, IC95%: 1.03-3.42). La sepsis

tardía también se asoció significativamente, ya que se encontró en mayor proporción en los RN con ECN (31.9% versus 18.1%,  $p=0.022$ ).

**Tabla 1.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

	Ora	IC 95%	Valor p
<b>Corticoterapia prenatal</b>	2.06	1.11 – 3.83	0.021
<b>Sepsis tardía</b>	2.29	1.15 – 4.59	0.019
<b>Exposición prenatal a antibiótico</b>	2.63	1.70 – 7.11	0.047

**ORa (odds ratio ajustado):** obtenido por regresión logística construido con las variables: alimentación con fórmula (Si), aminoglucósidos (Si), corticoterapia prenatal (Si), sepsis tardía (Si), exposición prenatal a ATB (entre 48 a 72 horas).

**Fuente:** Historias clínicas de recién nacidos prematuros del Hospital Belén de Trujillo y Regional Docente de Trujillo.

La tabla 3 resume el análisis multivariado, en donde los factores de riesgo independientes para ECN fueron la corticoterapia prenatal (ORa: 2.06), sepsis tardía (ORa: 2.29) y la exposición prenatal a antibiótico 48 a 72 horas antes del parto (ORa: 2.63).

## V. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La ECN es una enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos intestinales del recién nacido, especialmente de la población prematura, generando altos índices de morbimortalidad. Se ha asociado a diversos factores pre y post natales por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar si la exposición prenatal a antibióticos es un factor de riesgo para su aparición, para ello se revisó 216 historias clínicas de recién nacidos prematuros de los Hospitales Belén y Regional de Trujillo durante el periodo 2014-2019.

La antibioticoterapia es uno de los factores que se viene estudiando con mayor detenimiento actualmente, debido al gran uso desmedido durante los últimos años, en donde se ha observado un aumento exponencial de la resistencia por parte de los agentes bacterianos hacia los fármacos convencionales y su mayor implicancia en la prevalencia de ciertas patologías. Como factor de riesgo de ECN, la terapia antibiótica puede ser clasificada según el tiempo de administración, teniendo así: terapia prenatal y post natal, las cuáles van dirigidas a situaciones específicas de tratamiento, pero cuyo resultado sería el desarrollo de ECN (23).

En nuestro estudio, hemos valorado la terapia antibiótica prenatal ya sea administración de antibióticos para tratar alguna patología materna o como profilaxis y encontramos que desarrollaron ECN 58.3% de prematuros, mientras que el 51.4%, no ( $p=0.335$ ). Reed B, et al encuentra que se desarrolló ECN en el 3.2% de su muestra de prematuros que recibieron antibióticos prenatales en comparación con los bebés que no fueron expuestos a antibióticos prenatales con una frecuencia del 10.5%, siendo estos datos significativos estadísticamente ( $p=0.001$ ). Refiere, además, que el uso de antibióticos se presentó con mayor frecuencia 72 horas antes del parto y que en su gran mayoría fue utilizado como tratamiento para corioamnionitis (10).

Al comparar la exposición prenatal de antibióticos como factor independiente de ECN (48-72h) se observó que representa un riesgo de 2.63 veces más de ECN (IC95%:1.70-7.11,  $p=0.47$ ), riesgo superior al encontrado por Reed B, quien señala un riesgo de 0.28 veces más de ECN con antibioticoterapia prenatal (IC95%: 0.14-

0.56,  $p < 0.001$ ) y Weintraub, cuyo riesgo obtenido fue de 2 veces más para cualquier antibiótico (IC95%: 1.0-3.9,  $p = 0.04$ ) (10,9).

Con respecto a los tipos de antibióticos utilizados se encontró que ECN se presentó con mayor frecuencia al emplearse macrólidos en el tratamiento (37.5%), en segundo lugar, con el uso de cefalosporinas (12.5%) y en tercer lugar el uso de aminoglucósidos (11.1%), siendo estos últimos los únicos que presentaron significancia estadística ( $p = 0.026$ ). Kicel B et al, señala en su estudio que el uso de macrólidos representa entre 0.5 al 1% de influencia en la aparición de ECN en los recién nacidos, mientras que las penicilinas como la amoxicilina con ácido clavulánico llegaron a oscilar entre el 0.6 al 2% de casos incidente, siendo comparable el uso combinado de los dos fármacos; mientras que el uso combinado de un aminoglucósido con una cefalosporina elevaba el riesgo hasta un 10% (27).

Reed B et al, señala que cerca del 40% de los registros ubican a la ampicilina en primer lugar en su uso prenatal, seguida por la azitromicina con más del 25% y por debajo del 10% se encontrarían las cefalosporinas y el resto de las penicilinas, así como las otras familias de antibióticos (10).

En el análisis bivariado se encontró que el uso de aminoglucósidos significaría 3.47 veces más riesgo de ECN en prematuros (IC95%: 1.09-11.04). Por otro lado, Rose A et al, manifiesta que la amoxicilina con ácido clavulánico presenta un riesgo de 4.72 veces (IC95%: 1.57-14.23) (28). Esta controversia con el tipo de antibiótico también se refleja en otros estudios, donde se señala una mayor asociación a la presencia de NEC por parte de las penicilinas y en segundo lugar los aminoglucósidos, predominando siempre las B-lactamasas debido a la clase de patógenos preponderantes que habitan en el canal vaginal y el intestino materno, y que según los registros serían los principales agentes causantes de las infecciones por participar en la traslocación bacteriana (29,30).

Es notable dentro de los hallazgos la relación entre el tiempo del inicio de la administración del antibiótico y el desarrollo de ECN, encontrando un tiempo promedio de 35.9 horas para los casos y 16.4 horas para los controles ( $p < 0.001$ ). Raba A, et al, concuerda con estos resultados indicando que entre sus hallazgos un promedio de 110 horas previas de ATB para los casos de ECN y solo 36 horas

previas en los controles ( $p=0.03$ ) (31) Así mismo Raba A, resalta que el mayor porcentaje de casos surgió entre las 24 y 48 horas de iniciarse el antibiótico (20.8%), y el 16.7% tuvo síntomas de ECN entre las 48 y 72 horas, significativo para ECN ( $p=0.015$ ) (31). El análisis multivariado muestra que el ATB 48-72 horas antes del parto aumenta el riesgo de ECN en 3 veces más, dato que concuerda con Raba A, quienes obtuvieron un OR ajustado de 3.6 (31).

Estas variaciones con respecto al tiempo estarían basadas en las alteraciones del microbioma intestinal, las cuales irían sucediendo conforme se va acumulando el fármaco en el organismo del recién nacido, se entiende también que cada fármaco posee su mecanismo de acción que da paso a la disbiosis intestinal como la amoxicilina-ácido clavulánico, que favorece la proliferación de metabolitos con propiedades osmóticas y con ello promueve la aparición de diarreas que barren la flora intestinal, o la eritromicina que también propicia esta presencia de diarreas y no sólo actúa sobre la subunidad 50S de los ribosomas microbianos (32).

Esto muestra que la exposición prenatal a ATB si es un factor de riesgo para ECN y que está determinada por el tiempo de exposición al mismo. Como se observó en la Tabla 1, en ambos grupos la frecuencia de antibioticoterapia prenatal fue alta (58.3% en casos y 51.4% en controles), esto puede explicarse porque en dicha edad gestacional es frecuente la cesárea en donde se usa profilaxis con ATB, aunque por poco tiempo antes del parto (menos de 12 horas).

En cuanto a las variables intervinientes, se observó que el promedio de la edad gestacional fue de 29.4 semanas para los casos y 29.8 semanas para los controles, sin significancia estadística; sin embargo, sí es notable como a menor edad gestacional se encontró una mayor frecuencia de casos con ECN. Weintraub AS et al, concuerda con lo encontrado, ya que en sus trabajos la muestra se compuso por prematuros menores a 32 semanas: los que presentaron ECN tenían una media de 29.1 semanas y los que no, 29.3 semanas, pero tampoco se encontró significancia estadística entre estos hallazgos (9). Nuñez V et al, refiere una mayor incidencia de casos de ECN en prematuros menor a 30 semanas (63.6%); mientras que el mayor número de controles tenían una edad gestacional mayor a las 36 semanas (52.2%) ( $p<0.001$ ) (33).

Esta situación podría deberse a que a menor edad gestacional existe un mayor riesgo de presentar factores confusores que no permitan determinar adecuadamente la existencia o no de dicha asociación; sin embargo, es esta misma situación la que permite que la ECN se desarrolle con mayor rapidez y gravedad en prematuros más extremos, ya que cuentan con menos defensas dentro de su organismo (34).

El peso promedio de los casos fue 1 300.6 gr y de los controles 1348.2 gr ( $p=0.064$ ). Contrariamente a lo encontrado por Nuñez et al, quién exhibe en su estudio un peso promedio de 1 257gr en los casos y 2 414gr en los controles ( $p<0.001$ ) (33). Al igual que Ccalli C, et al, quien por su parte encontró en su estudio que más del 50% de los recién nacidos con ECN presentaban un peso por debajo de los 1500g, en comparación de sus controles que sólo el 20% exhibía un peso en esos rangos ( $p=0.016$ ), demostró que representaba un riesgo de ECN de 3.76 veces más (IC95%: 1.09-8.6) (35). Estas variaciones en los hallazgos se pueden explicar por la diversidad de la población con la que se trabajó, ya que estos autores incluyeron en sus investigaciones a prematuros y recién nacidos a término, mientras que la muestra presentada en este estudio estuvo compuesta exclusivamente por prematuros.

La alimentación con fórmula se dio en el 40.3% de niños que presentaron ECN y en el 26.4% de quienes no la desarrollaron, valores significativos. Coincidiendo con lo encontrado Bermúdez J, quién señala en su estudio que el 63.3% de recién nacidos alimentados con fórmula láctea desarrolló ECN; mientras que el 36.7%, alimentados de la misma manera, no llegaron a presentarla ( $p<0.001$ ) (36).

En la regresión logística se encontró, además, que la alimentación por fórmula exhibía 2.01 veces más de probabilidad de ECN (IC95%: 1.23-3.29,  $p=0.005$ ) (36); siendo así, comparable al riesgo encontrado en el presente estudio  $OR=1.88$  (IC95%: 1.03-3.42,  $p=0.038$ ). Esta asociación estaría dada debido a que las fórmulas no poseen todos los nutrientes que proporciona la leche materna y mucho menos las inmunoglobulinas que ayudan a fortalecer el sistema inmune del neonato, propiciando el ambiente para el desarrollo de la disbiosis causante de la ECN (37).

La sepsis neonatal tardía se presentó en 31.9% de los prematuros con ECN, y en 18.1% de los controles. López K, demostró en su estudio que el 88.6% de los prematuros con sepsis presentaban ECN, mientras que el 54.3% de los controles que registraron cuadros de sepsis, no la desarrollaron ( $p < 0.005$ ) (38). Al encontrar significancia estadística entre ellas, se realizó el análisis bivariado para demostrar si la sepsis de origen tardío actúa como factor independiente de ECN y se observó que existe 2.29 veces más riesgo de ECN cuando se presenta sepsis de origen tardío (IC95%: 1.15-4.59,  $p = 0.019$ ), valores inferiores a los encontrados por López K, quien manifiesta un riesgo de 5.21 veces más (IC95% 1.15-8.42) (38).

Tanto la ECN como la sepsis son patologías que participan en un círculo vicioso, siendo así que la presencia de sepsis y su tratamiento antibiótico pueden desencadenar un cuadro posterior de ECN en estadios graves que requerirá intervención quirúrgica para su manejo, y que la gran mayoría de veces el desenlace es el fallecimiento del neonato (39).

Con respecto a la cesárea, se consignó que 66.7% de prematuros nacidos por esta vía presentaron ECN y 69.4% no desarrollaron el cuadro, siendo estos valores no significativos de manera estadística. Bermúdez J, expone resultados similares, encontrando que el 51.8% de los prematuros nacidos por cesárea desarrollaron ECN y el 48.2% no presentaron el cuadro ( $p = 0.46$ ) (36). López K, refiere resultados concordantes, hallando 71.4% de casos nacidos por cesárea y 60% en los controles; a pesar de no encontrar una diferencia significativa, en la regresión logística observó que la cesárea representaba 1.67 veces más de riesgo de presentar ECN (IC95%: 0.61-4.52) (38).

Estos resultados se explicarían en base a dos hechos, en primera por la vulnerabilidad de la población con la que se está trabajando, la cual se encuentra expuesta a diversas complicaciones y factores que convierten la gestación en una situación de alto riesgo tanto para la madre y el neonato, por lo cual el manejo involucra necesariamente la disolución del binomio madre-hijo para poder brindarles un tratamiento especializado a cada uno; por otro lado, esta vía de parto actuaría de forma restrictiva al obviar la exposición del neonato a las bacterias del canal vaginal materno, las cuales deberían pasar a formar parte de su bioma intestinal, convirtiéndose en parte del proceso de disbiosis (40).

El uso de corticoides como terapia para la maduración pulmonar forma parte de los protocolos de atención en la población de prematuros, es por ello que su intervención dentro del estudio fue analizada teniendo en cuenta el registro de haber recibido la terapia completa 48h previas al parto o haber completado las 2 dosis necesarias (41). El 59.7% de prematuros que recibieron terapia con corticoides prenatales desarrollaron ECN; mientras que el 42.4%, no lo hicieron, valores con significancia estadística. García M et al, refiere que en su población el 40.3% recibieron corticosteroides prenatales y llegaron a desarrollar ECN (42); del mismo modo, Esmailizand R, et al, expone que el 91% de los recién nacidos presentaron ECN fueron expuestos a corticoides, mientras que el 85%, no lo hicieron ( $p=0.03$ ) (43).

En el análisis bivariado, se encontró que la terapia prenatal con corticoides se presenta como un factor independiente para ECN con un riesgo de 2.06 veces más (IC95%:1.11-3.83,  $p=0.021$ ), hallazgo contradictorio al hecho por Rose A et al, quién manifiesta que los corticoides actuarían, incluso, como un factor protector de NEC con un RR del 0.50 (IC95%: 0.32-0.78), no siendo este riesgo el mismo en prematuros menores de 25 semanas, dónde no se corrobora asociación benéfica algún a(28). Estos resultados contradictorios sobre el efecto de los corticosteroides prenatales en la ECN puede ser debido a que por un lado aceleran el crecimiento de la mucosa intestinal, pero por otro provocan el adelgazamiento de la capa muscular lo que conlleva a que dicha área se vea propensa a sufrir cuadros de isquemia, es necesario tener en cuenta que el azar influye mucho en la asociación no solo de este factor sino de muchos otros con la presencia o no de ECN (36).

Finalmente, se deben reconocer algunas limitaciones, en primer lugar, la ECN no es de alta prevalencia por lo que se debe incrementar el número de nosocomios para lograr una muestra aceptable. Existen datos muy inespecíficos en donde no se puede determinar la hora con exactitud, además la exposición prenatal y la posnatal se realizó en muchos casos con diferentes ATB, o se rotaron al día siguiente de iniciados. Tampoco se pudo excluir otras variables como la cesárea dado que se habría reducido aún más la posibilidad de llegar a la muestra calculada.

## **CONCLUSIONES**

- La exposición prenatal a antibióticos si es un factor de riesgo para enterocolitis necrotizante.
- El 58.3% de los RN con enterocolitis necrotizante se encontraban expuestos a antibioticoterapia prenatal.
- La exposición prenatal a antibióticos aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros en 2.63 veces.
- La corticoterapia prenatal y la sepsis tardía son factores intervinientes en el desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros

## **RECOMENDACIONES**

- Se recomienda la inclusión de diferentes nosocomios con el objetivo de ampliar el tamaño muestral y desarrollar un trabajo multicéntrico.
- Se recomienda realizar un estudio de seguimiento, en donde se registre el momento del inicio del antibiótico, esteroides, primera alimentación, tiempo de uso de ventilador mecánico, catéter umbilical, entre otros.
- Se recomienda el análisis por grupos con y sin cesárea, así como la determinación de grupos con y sin sepsis (excluyendo a los recién nacidos de madres con corioamnionitis o alguna otra patología infecciosa) y el desarrollo de la patología para su prevención futura.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García M, Pita S, Caramés J. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectos de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. *Cirugía y Cirujanos* 2017; 85(5):411-8.
2. Cai X, Golubkova A, Hunter, C.J. Advances in our understanding of the molecular pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatrics* 2022; 22:225
3. Valpacos M, Arni D, Keir A, Aspirot A, Wilde JCH, Beasley S, et al. Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis: An International Survey of Neonatologists and Pediatric Surgeons. *Neonatology*. 2018;113(2):170-6.
4. MINSA. Guía de práctica clínica de enteritis necrosante del recién nacido. *Cirugía neonatal y pediátrica*. Inst Nac del Niño San Borja. 2018;3-24.
5. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatrics in Review* 2019;40(10):517-27.
6. Chaaban H, Patel M, Burge K, Eckert J, Lupu C, Keshari R, et al. Early Antibiotic Exposure Alters Intestinal Development and Increases Susceptibility to Necrotizing Enterocolitis: A Mechanistic Study. *Microorganisms*. 2022; 10(3): 519.
7. Kim J, Sampath V, Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*. 2020; 88:16-20
8. Zou Z, Liu D, Li H, Zhu D, He Y, Hou T, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9.
9. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L, Moshier E, Green RS, Oakman E, et al. Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012;32(9):705-9.
10. Reed BD, Schibler KR, Deshmukh H, Ambalavanan N, Morrow AL. The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease. *J Pediatr*. 2018; 197: 97-103
11. Necrotizing Enterocolitis: Practice Essentials, Background, Etiology. 13 de noviembre de 2019; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/977956-overview> Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent. Advances in understanding necrotizing

- enterocolitis. NCBI 2019;8(1):1-8
12. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. NCBI 2019;8(1):107
  13. Andrews R, Coe K. Clinical Presentation and Multifactorial Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in the Preterm Infant. *Adv Neonatal Care*. 2021; 21(5): 349-355.
  14. Pontes Morcerf CC, Alves Cambraia B, Cerqueira Abbud F, Bragantini Prata L. Necrotizing Enterocolitis: Case Report with Bibliographic Review. *Pediatric Infect Dis* 2018;03(02):7
  15. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics in Review* 2017;38(12):552-9.
  16. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatrics in Review* 2019;40(10):517-27.
  17. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Revista Mexicana de Pediatría* 2016; 82(5): 175-185
  18. Cerezo VN, Muñoz MR, Encinas JL, Reyes MD, Junco PT, Sánchez AV, et al. Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cirugía pediátrica*. 2018;31(4):20-93.
  19. Valpacos M, Arni D, Keir A, Aspirot A, Wilde JCH, Beasley S, et al. Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis: An International Survey of Neonatologists and Pediatric Surgeons. *Neonatology*. 2018;113(2):170-6.
  20. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019; 3-8.
  21. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto AS, Russo T, Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Italian Journal of Pediatrics* 2018;44(1):84
  22. Torres D, Muñoz T, Bancalari A, Manríquez C. Tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y riesgo de morbilidad y mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *Rev chil pediatr*. 2018;89(5):600-605.
  23. Bank T, Nuss E, Subedi K, Hoffman M. Outcomes associated with antibiotic administration for isolated maternal fever in labor. *Am J Obstet Gynecol* . 2022 Feb;226(2):255.e1-255.e7.

24. Baron R, Taye M, der Vaart IB, Ujčić J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr* [Internet]. 27 de junio de 2020 [citado 27 de marzo de 2021];20(1):312.
25. Zou Z-H, Liu D, Li H-D, Zhu D-P, He Y, Hou T, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9.
26. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS ONE*. 2018;13(3).
27. Kicel B. Amoxicillin-clavulanic acid in women with preterm premature rupture of membranes and necrotizing enterocolitis in the newborns. *Gin Pol Med Project*. 2015;4 (38):20-23.
28. Rose A, Patel R. A Critical Analysis of Risk Factors for NEC. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23(6): 374–379.
29. Urzúa S, Ferrés M, García P, Sánchez A, Luco M. Estrategias para reducir infecciones, uso de antimicrobianos y sus efectos en una unidad de neonatología. *Revista Chilena de infectología*, 2017;34: 99-107.
30. Raba A, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotising enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants. *Foundation Acta Paediatrica*. 2020; 00:1–8.
31. Raba A, O'Sullivan A, Semberova J, Martin A, Miletin J. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis—case-control retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2019; 1-6.
32. Silverman M, Konnikova L, Gerber J. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017; 46(1): 61–76.
33. Nuñez V, Romo M, Encinas J, Dore M, Triana P, Vilanova A, et al. Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cir Pediatr*. 2018;31: 90-93.
34. García M, Ortigoza C. Enterocolitis necrotizante. Actualización 2020. *RELAPED*. 2020:1(2).
35. Ccalli M. factores de riesgo asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros del servicio de neonatología del Hospital Regional Manuel

- Núñez Bútron de Puno, 2017. Tesis de pregrado. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional del Altiplano, Puno, 2018. Disponible en: [http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6492/Ccalli\\_Catachura\\_Carlos\\_Marx.pdf?sequence=1#:~:text=Los%20factores%20de%20riesgo%20de,hemodin%C3%A1mica%3B%20y%20el%20cateterismo%20umbilical](http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6492/Ccalli_Catachura_Carlos_Marx.pdf?sequence=1#:~:text=Los%20factores%20de%20riesgo%20de,hemodin%C3%A1mica%3B%20y%20el%20cateterismo%20umbilical).
36. Bermúdez J. Factores de riesgo que involucran el desarrollo de Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde periodo 2018-2019. Tesis de Pregrado. Facultad de Medicina Humana. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador. 2021.
37. Sandoval D, Jaimes M, Jiménez F, Chaparro D, Manrique E. Enterocolitis necrotizante: hallazgos sociodemográficos, clínicos e histopatológicos en una serie de autopsias neonatales. MedUNAB.2020;23(1):35-42.
38. López K. Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrosante en recién nacidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2015-2019. Tesis de pregrado. Facultad de Medicina Humana. Universidad Federico Villarreal, Lima, 2022. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/UNFV/4304/L%c3%93PEZ%20SOL%c3%93RZANO%20KAROL%20G%c3%89NESIS%20T%c3%8dTULO%20PROFESIONAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
39. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk factors for Necrotizing Enterocolitis in neonates: A retrospective Case-Control Study. Pediatrics & Neonatology. 2017;58(2):165-170.
40. Agnoni A, Lazaros C, Necrotizing enterocolitis: Current concepts in practice. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2017;30(8):16-21.
41. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del parto pretérmino: Guía en Versión Corta. Lima. EsSalud. 2018.
42. García M, Pita S, Carmés J. Análisis de las características poblacionales de neonatos afectados de enterocolitis necrosante en un centro terciario en los últimos 12 años. Cirugía y Cirujanos. 2017;85(5):411-418.
43. Esmailizand R, Shah P, Seshia M, Yee W, Yoon E, Dow K, et al. Antibiotic exposure and development of necrotizing enterocolitis in very preterm neonates, Paediatrics & Child Health. 2018; 23(4):56–61.

## ANEXOS

### ANEXO 01:

SOLICITO: Autorización para revisión de Historias clínicas

Dr.

Hospital Regional Docente de Trujillo

Presente:

Yo, Monica de los Angeles Avalos Rodríguez identificada con DNI N° 77462508 ID N° 000139595, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, ante Ud. me presento y expongo:

Que, por motivo de encontrarme en el último año de la carrera y siendo necesario ejecutar un proyecto de investigación para obtener mi tesis, solicito a Ud. su apoyo y autorización para revisión de Historias clínicas del departamento de neonatología de su digna institución con el fin de culminar mi tesis titulada: "Exposición prenatal a antibióticos como factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros".

Por lo expuesto:

Espero sea aceptada mi petición por ser de justicia.

Trujillo 02 de abril del 2022

Atentamente

---

Monica de los Angeles Avalos Rodríguez

Adjunto:

Copia de Constancia de aprobación de proyecto de investigación

**ANEXO 02:**

SOLICITO: Autorización para revisión de Historias clínicas

Dr.

Hospital Belén de Trujillo

Presente:

Yo, Monica de los Angeles Avalos Rodríguez identificada con DNI N° 77462508 ID N° 000139595, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, ante Ud. me presento y expongo:

Que, por motivo de encontrarme en el último año de la carrera y siendo necesario ejecutar un proyecto de investigación para obtener mi tesis, solicito a Ud. su apoyo y autorización para revisión de Historias clínicas del departamento de neonatología de su digna institución con el fin de culminar mi tesis titulada: "Exposición prenatal a antibióticos como factor de riesgo para enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros".

Por lo expuesto:

Espero sea aceptada mi petición por ser de justicia.

Trujillo 02 de abril del 2022

Atentamente

---

Monica de los Angeles Avalos Rodríguez

Adjunto:

Copia de Constancia de aprobación de proyecto de investigación

## ANEXO 03:

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### **“EXPOSICIÓN PRENATAL A ANTIBIÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS “**

Fecha actual:

Nº de Historia clínica:

HC materna:

**1. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE**

✓ Exposición prenatal a antibióticos

SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

**2. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE**

✓ Enterocolitis Necrotizante:

SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

**3. ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO:**

Penicilinas:

Aminoglucósidos

Macrólidos:

Cefalosporinas:

**4. MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO**

0-11 horas antes del parto

12- 23 horas antes del parto

24- 47 horas antes del parto

48-72 horas antes del parto

**5. DATOS DE LA VARIABLE INTERVINIENTE**

✓ Edad gestacional:

✓ Peso al nacer:

✓ Alimentación con fórmula: SI\_\_ NO\_\_

✓ Sepsis neonatal de inicio tardío: SI\_\_ NO\_\_

✓ Cesárea: SI\_\_ NO\_\_

✓ Corticoterapia prenatal: SI\_\_ NO\_\_