

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACUTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



MODALIDAD: RESIDENTADO MÉDICO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**Preeclampsia asociada a enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros
atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 – 2022**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. PAOLA MILAGRITOS MUGUERZA VILLEGAS

Asesor:

Cisneros Infantas, Luz Herlinda

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6260-0296>

TRUJILLO – PERÚ

2023

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Preeclampsia asociada a enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 – 2022.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Salud materno Infantil

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Escuela de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Paola Milagritos Muguera Villegas.

5.2. Asesor: Dra. Luz Herlinda Cisneros Infantas.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo

7. DURACIÓN

Inicio: 1 de febrero del 2023.

Término: 30 de Julio del 2023.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La enterocolitis necrotizante sigue siendo un desafío para los neonatólogos en todo el mundo debido a la incierta fisiopatología y posibles opciones de tratamiento que podrían aumentar la tasa de morbilidad y mortalidad hasta en un 50%. Es una enfermedad que avanza rápido, frecuentemente pasa de síntomas menores a una enfermedad en toda regla; y generalmente, causa la muerte dentro de las 24 – 48 hrs. Por otro lado, la preeclampsia es un trastorno hipertensivo que ocurre en el embarazo y en el posparto, repercutiendo tanto en la madre como el feto. Con un tamaño de muestra de 160 recién nacidos y un diseño de cohorte retrospectivo, el presente estudio determinará si la preeclampsia es un factor de riesgo para la enterocolitis necrotizante en recién nacidos atendidos en el Hospital Belén de Trujillo entre 2017 y 2022. Se comparará la preeclampsia y la enterocolitis necrotizante mediante la prueba de chi cuadrado para ver si existe correlación entre ambas condiciones. En caso de existir, se medirá el nivel de correlación utilizando el RR puntual e interválico al 95%.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrotizante (ECN), un problema mundial que ha surgido en los últimos 25 años como la urgencia gastrointestinal más frecuente en los cuidados intensivos neonatales, está reconocida como la urgencia gastrointestinal crítica más frecuente que afecta a los recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al nacer. La ECN es la urgencia gastrointestinal más frecuente que afecta a los recién nacidos. En Norteamérica, entre el 6% y el 10% de los recién nacidos con un peso al nacer inferior a 1.500 gramos desarrollarán ECN, y 7 de cada 100 lactantes con muy bajo peso al nacer que estén en cuidados intensivos probablemente también lo harán¹.

En Reino Unido la proporción de ECN entre los recién nacidos con cardiopatías congénitas fue del 3,7% y la mortalidad no se ha reducido

considerablemente a pesar de los avances en cuidados neonatales y un mejor conocimiento de las ciencias clínicas y básicas, además, la ECN es una enfermedad costosa que es responsable de aproximadamente el 20 % de los costos anuales de cuidados intensivos neonatales².

Una de las principales causas de muerte relacionada con el embarazo en América del Norte, los trastornos hipertensivos en el embarazo son complicaciones frecuentes del embarazo que están relacionadas con enfermedades y complicaciones maternas graves como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. A partir de 2019, su prevalencia aumentó entre las hospitalizaciones del 13,3% al 15,9%. En Europa la prevalencia de la preeclampsia tuvo un incremento de 10.8% en 2017 a 13% en 2019, mientras que la prevalencia de hipertensión crónica aumentó del 2.0% al 2.3%³. De manera global, la prevalencia fue más alta entre africanas no hispanas, indias americanas no hispanas y mujeres nativas de Alaska; entre las muertes que ocurren durante el parto el 31.6% tenía algún trastorno hipertensivo documentado⁴.

Se registraron 893 partos en el Hospital Belén de Trujillo entre enero y diciembre de 2019. Se encontró una frecuencia de preeclampsia de alrededor del 23%, mientras que la prevalencia de enterocolitis necrotizante fue de alrededor del 3%.

¿Es la preeclampsia un factor asociado a enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 – 2022?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La cuestión de si los antecedentes de preeclampsia materna constituyen un factor de riesgo independiente para la aparición de ECN fue investigada por Perger L. et al. en Sudáfrica en 2017., considerando una base de datos retrospectiva de todos los nacidos vivos (2008-2011) en un centro terciario. Se recogieron las características maternas e infantiles. La incidencia de ECN fue del 1,5 % en el grupo sin PE y del 4,6 % en el grupo con PE ($p < 0,001$),

pero una vez controlada la edad gestacional y el peso al nacer, la diferencia perdió significación estadística. Los niños con PE fueron prematuros con mayor frecuencia (41,4 % frente a 14,5 %, $p < 0,001$) y tenían restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (10,2 % frente a 6,3 %, $p < 0,001$). Dentro de los niños prematuros, el 9,0 % de los niños sin PE y el 10,8 % de los niños con PE desarrollaron ECN ($p = 0,25$). El efecto de la PE fue significativo en el subgrupo con RCIU, con NEC en el 1,5 % de los niños sin PE y en el 13,6 % de los niños con PE ($p < 0,001$)⁵.

Duci M, et al (Norteamérica, 2019); identificaron los factores de riesgo prenatales asociados con el desarrollo de ECN, el papel de las alteraciones placentarias y la presencia de signos prenatales que predisponen a una ECN grave, los datos de pacientes incluidos los hallazgos prenatales [preeclampsia, diabetes, colestasis, flujo anormal de la arteria umbilical prenatal (AAUF), corioamnionitis clínica (CC) e histología de las placentas se compararon con casos no afectados. Se identificaron 136 casos y 134 controles. El grupo de madres de neonatos con ECN tuvo mayor prevalencia de preeclampsia, las pruebas bivariados mostraron que la preeclampsia ocurrió con mayor frecuencia en los casos graves de ECN ($p < 0,05$)⁶.

Yang C, et al (China, 2018); evaluar la relación entre preeclampsia y el posterior riesgo de ECN neonatal e identificaron factores de riesgo predictivos, los pacientes con preeclampsia recién diagnosticada fueron reclutados de la base de datos de investigación, para cada participante, se seleccionaron al azar 4 participantes emparejados por edad y año de parto. Entre los 23,3 millones de personas registradas en se identificaron 29 013 pacientes con preeclampsia y 116 052 controles emparejados. Para el análisis multivariable, la preeclampsia materna se asoció con un mayor riesgo de desarrollo posterior de ECN neonatal (odds ratio [OR] 1,86, intervalo de confianza [IC] del 95 % 1,08–3,21, $P = 0,026$)⁷.

Pamungkas S, et al (Indonesia, 2022); investigaron los resultados de los recién nacidos prematuros en el embarazo con preeclampsia, se realizó un estudio observacional retrospectivo, se reclutaron neonatos <37 semanas tanto de madres con preeclampsia como sin preeclampsia. Los resultados

medidos fueron enterocolitis necrotizante, encefalopatía hipóxica-isquémica, así como displasia broncopulmonar. Hubieron 2.750 recién nacidos prematuros inscritos en este estudio, con 455 recién nacidos de madres con preeclampsia. Los recién nacidos en el grupo de preeclampsia tuvieron una mayor incidencia de ECN (OR [odds ratio] 2,22; IC 95 % [intervalo de confianza] 1,5–3,17), y displasia broncopulmonar (OR 1,87; 95% IC 1,03–3,42)⁸.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La enterocolitis necrotizante es una patología observada con mayor frecuencia en neonatos con prematuridad extrema y de muy bajo peso al nacer, considerando el contexto de la atención de cuidados intensivos en esta población, actualmente es posible brindar soporte a neonatos desde edades gestacionales muy tempranas, es por ello que este trastorno es motivo frecuente de atención, hospitalización, morbilidad y mortalidad; es por ello que resulta pertinente explorar la asociación de variables que permitan caracterizar de manera oportuna el riesgo de esta enfermedad, al respecto existe evidencia que ha documentado la influencia de la preeclampsia materna con el riesgo de aparición de enterocolitis necrotizante, es por ello que consideramos de utilidad valorar esta relación en nuestro entorno sanitario. Los beneficiarios de nuestra investigación serán los médicos pediatras y/o neonatólogos, pues podrán caracterizar de manera más precisa el riesgo de enterocolitis necrotizante en su población de neonatos.

5. OBJETIVOS

General:

- Determinar si la preeclampsia se asocia a enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 - 2022.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de enterocolitis necrotizante en neonatos cuyas madres presentaron preeclampsia

- Determinar la frecuencia de enterocolitis necrotizante en neonatos cuyas madres no presentaron preeclampsia
- Comparar la frecuencia de enterocolitis necrotizante entre neonatos cuyas madres presentaron o no presentaron preeclampsia

6. MARCO TEÓRICO

La ECN, particularmente en prematuros y recién nacidos de bajo peso al nacer, es una amenaza común para la vida en recién nacidos, su curso clínico progresa rápidamente y tiene un errático y con frecuencia extremadamente rápido inicio, después de los 8-10 días de edad, el problema se manifiesta de muchas maneras, como intolerancia alimentaria, dolor abdominal, distensión y heces sanguinolentas, y puede provocar necrosis intestinal y fallo multiorgánico⁹.

La ECN sigue siendo un desafío para los neonatólogos en todo el mundo debido a la incierta fisiopatología y posibles opciones de tratamiento que podrían aumentar la tasa de morbilidad y mortalidad hasta en un 50%. Es una enfermedad que avanza rápido, frecuentemente pasando de síntomas menores a una enfermedad en toda regla, y generalmente causa la muerte dentro de las 24–48¹⁰.

Con la mejora continua en la supervivencia de los recién nacidos prematuros, los factores de riesgo modificables de ECN deben estudiarse y utilizarse para desarrollar intervenciones apropiadas para reducir la incidencia y el impacto de este trastorno, en este contexto, los médicos e investigadores han intentado identificar los factores asociados con el riesgo y el pronóstico¹¹.

Se ha documentado relación entre la alimentación y la aparición de ECN, también existe evidencia de que el parto prematuro, el bajo peso al nacer y la raza son factores de riesgo importantes; así mismo, la raza y etnia, uso de glucocorticosteroides, infección materna, terapia con indometacina, neumonía congénita, aspiración de meconio, asfixia, la transfusión de sangre

y la hipotensión durante la primera semana de vida también son posibles factores contribuyentes¹².

La preeclampsia (PE) es una de las complicaciones del embarazo que, a pesar de los rápidos avances en perinatología, sigue presentando importantes desafíos terapéuticos. Es un trastorno multifactorial y se distinguen dos tipos de la condición: preeclampsia de inicio temprano (antes de las 34 semanas de gestación) y preeclampsia de inicio tardío (más allá de las 34 semanas de edad gestacional)¹³.

Las proporciones entre los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), y los factores antiangiogénicos, como la tirosina quinasa-tirosina quinasa, se encuentran distorsionadas en la preeclampsia en curso (concretamente, la endoglina soluble (sEng) por un lado y la tirosina quinasa-1 soluble tipo fms (sFlt-1) por otro¹⁴.

La preeclampsia es la causa de muchos partos prematuros y mortalidad perinatal en mujeres y recién nacidos, existe evidencia que discute los efectos de la preeclampsia sobre el estado de los neonatos y su impacto en la aparición de diversas complicaciones del parto prematuro que se desarrollan en el recién nacido durante la hospitalización en una unidad de cuidados neonatales^{15,16}.

En comparación con los niños nacidos de madres sanas, estos lactantes nacidos de madres con preeclampsia presentan con mayor frecuencia complicaciones como peso corporal por debajo del percentil 10, neutropenia, trombocitopenia y complicaciones típicas del prematuro incluidas infecciones, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y la necesidad de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos neonatales, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro o incluso muerte¹⁷.

7. HIPÓTESIS

H0: No existe asociación entre la preeclampsia y la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 - 2022.

H1: Existe asociación entre la preeclampsia y la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2017 - 2022.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio

Analítico, De cohortes, retrospectivo, longitudinal.

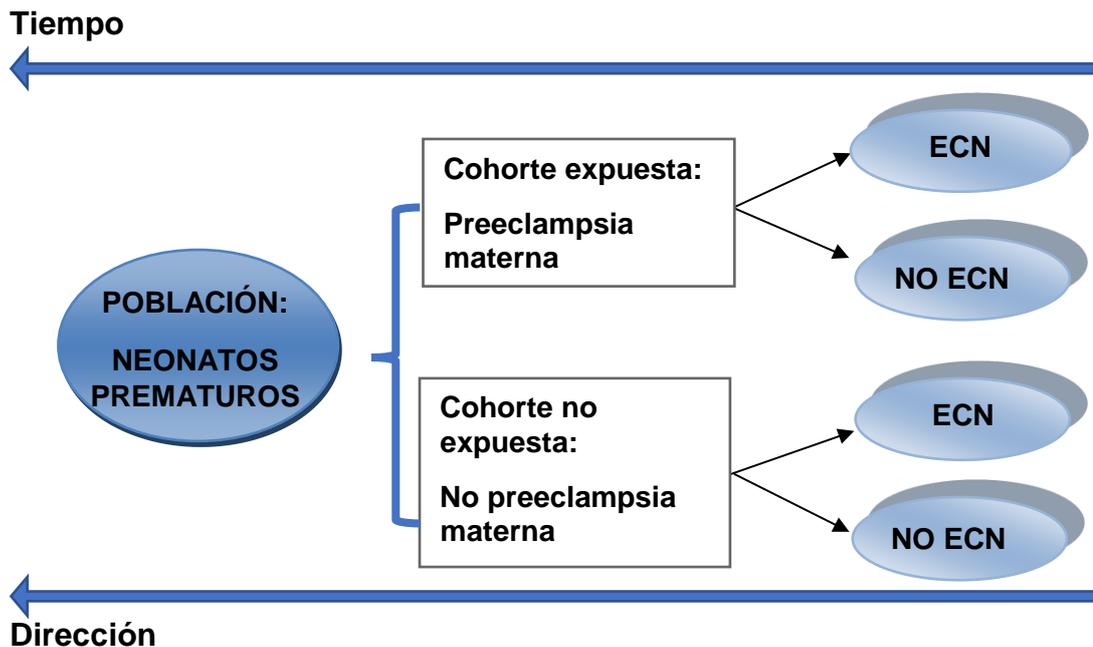
| | |
|-----------|-----------|
| G1 | X1 |
| G2 | X1 |

G1: Preeclampsia materna

G2: No preeclampsia materna

X1: Enterocolitis necrotizante

ESQUEMA



b. Población, muestra y muestreo

Poblaciones Universo:

Neonatos pretérmino atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2022.

Poblaciones de Estudio:

Neonatos pretérmino atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 a 2022, que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de Selección:

- Criterios de Inclusión (Cohorte expuesta):

- Pacientes neonatos prematuros cuyas madres tuvieron diagnóstico de preeclampsia.
- Pacientes neonatos prematuros de ambos sexos.

- Criterios de Inclusión (Cohorte no expuesta):

- Pacientes neonatos prematuros cuyas madres no tuvieron diagnóstico de preeclampsia.
- Pacientes neonatos prematuros de ambos sexos.

- Criterios de exclusión (Ambos grupos):

- Pacientes neonatos prematuros con hemorragia intraventricular.
- Pacientes neonatos prematuros con malformaciones congénitas.
- Pacientes neonatos prematuros con persistencia del ductus arterioso.
- Pacientes neonatos prematuros con estenosis pilórica.

Muestra:

Unidad de Análisis

Cada recién nacido prematuro atendido en el Hospital Belén de Trujillo entre 2017 y 2022 formará parte de este grupo.

Unidad de Muestreo

La historia clínica del neonato.

Tamaño muestral:

Fórmula¹⁸:

$$n e = \frac{p1(1 - p1) + p2(1 - p2)}{(p1 - p2)} * \left(Z \frac{\alpha}{2} + Z \beta \right)^2$$

Dónde:

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0.84$ para $\beta = 0.20$

P1 = 0.14 (Ref. 5)

P2 = 0.02 (Ref. 5)

Reemplazando los valores, se tiene:

n = 80

COHORTE EXPUESTA: (Preeclampsia materna) = 80 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (No preeclampsia materna) = 80 pacientes.

c. Definición operacional de variables:

| VARIABLES | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO | ESCALA | INDICADORES | ÍNDICES |
|---|--|---------------------------|---------|--|---------|
| VARIABLE DEPENDIENTE: Enterocolitis necrotizante | Patología neonatal que involucra isquemia intestinal con respuesta inflamatoria sistémica ⁷ . | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Distensión abdominal Hemograma con plaquetopenia Radiografía de abdomen patológica | Si – No |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------|-----------------------|--|---------|
| VARIABLE INDEPENDIENTE: Preeclampsia | Trastorno específico del embarazo caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria ⁶ . | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Presión arterial > 140/90 mmHg Proteinuria >300 mg/24 hrs | Si – No |
| VARIABLES INTERVINIENTES | | | | | |
| Edad Gestacional | Recién nacido prematuro cuya edad gestacional se encuentra entre 28 y 36 semanas. | Cuantitativa | Discreta | <37 ss | Semanas |
| Género | Condición orgánica que distingue a varones de mujeres | Cualitativa Dicotómica | Nominal | Masculino Femenino | Si – No |
| Peso al nacer | Peso registrado al nacer en la historia clínica. | Cuantitativa | De razón | <1500 1500 – 2000 >2000 | Si - No |
| Apgar bajo al nacer | Puntaje clínico que se asigna al recién nacido al 1´ y a los 5´ de vida. | Cuantitativa | Nominal Dicotómica | Apgar < 5 a los 5´ | Si - No |

d. Procedimientos y técnicas:

Para aprobar la evaluación de las historias clínicas del archivo de la Oficina de Admisión e Historias Clínicas, se enviará el proyecto de investigación al Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo - MINSA para su aprobación. Para seleccionar las historias clínicas de los recién nacidos pretérmino hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo - MINSA del 2017 al 2022, se accederá al sistema informático, a los libros de registros de ingreso y egreso de UCI y UCIN, y al programa Excel del registro de egresos del servicio de Neonatología del Belén de Trujillo - MINSA. Mediante muestreo aleatorio simple, se elegirán 160 historias clínicas como muestra del total de pacientes hospitalizados. A continuación, se recopilarán los datos pertinentes utilizando una hoja de recogida de datos (ANEXO N° 01). La base de datos correspondiente estará lista para avanzar con el análisis asociado utilizando los datos de las hojas de recogida de datos.

e. Plan de análisis de datos:

Los datos se procesarán y analizarán con el programa SPSS 26 previa migración de la base de datos del programa Excel.

Estadística Descriptiva:

Los resultados se mostrarán en forma de tablas estadísticas de doble entrada con porcentajes y números absolutos de casos. Para las variables cuantitativas se hallará la media y la desviación típica correspondiente.

Estadística Analítica

Para determinar si existe una correlación entre la preeclampsia y la enterocolitis necrotizante, se utilizará la prueba de chi-cuadrado. Habrá asociación si $p < 0,05$, y se obtendrá el RR puntual y por intervalo al nivel de confianza del 95% para medir la fuerza del vínculo.

Se obtendrá el modelo de regresión logística con las variables intervinientes para identificar componentes contribuyentes adicionales.

Estadígrafo de estudio:

Mediante un análisis multivariante, determinaremos el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95%.

f. Aspectos éticos:

Teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki II¹⁹ y la Ley General De Salud, se mantendrá la confidencialidad de la información.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

| N° | Actividades | Tiempo | | | | | |
|----|---------------------------|----------------|----|----|----|----|----|
| | | FEB – JUL 2023 | | | | | |
| | | 1m | 2m | 3m | 4m | 5m | 6m |
| 1 | Elaboración del Proyecto | X | | | | | |
| 2 | Presentación del Proyecto | | X | | | | |
| 3 | Revisión del Proyecto | | X | | | | |
| 5 | Trabajo de campo | | | X | | | |
| 6 | Procesamiento | | | | X | | |
| 7 | Análisis | | | | X | | |
| 8 | Elaboración | | | | | X | X |

10. PRESUPUESTO DETALLADO

10.1 BIENES

| DENOMINACIÓN | CANTIDAD | PRECIO UNITARIO | PRECIO TOTALIDAD |
|------------------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| Materiales de escritorio y útiles: | | | |
| Papel bond A4 | 02 millares | 20.00 | 40.00 |
| Lapiceros | 5 unidades | 2.00 | 10.00 |
| Marcadores | 3 unidades | 10.00 | 30.00 |
| Correctores | 3 unidades | 7.00 | 21.00 |
| Folders | 10 unidades | 3.00 | 30.00 |
| Perforador | 1 unidades | 4.00 | 4.00 |
| Grapas | 1 paquete | 5.00 | 5.00 |
| Libreta de Apuntes | 2 unidades | 2.00 | 4.00 |
| USB | 2 unidades | 50.00 | 100.00 |
| CDS | 4 unidades | 2.00 | 8.00 |
| Quemado de CDS | 4 unidades | 5.00 | 20.00 |
| SUBTOTAL | | | 272.00 |

10.2 SERVICIOS

| DENOMINACIÓN | CANTIDAD | PRECIO UNITARIO | PRECIO TOTALIDAD |
|---|--------------|-----------------|------------------|
| Pasajes y gastos de transporte: | | | |
| - Pasajes taxi | 30 veces | 8.00 | 240.00 |
| Servicio de impresiones, encuadernación y empastado: | | | |
| - Impresiones y tpeos | 200 unidades | 1.00 | 200.00 |
| - Empastados | 4 unidades | 20.00 | 80.00 |

| | | | |
|--|---------|-------|---------|
| Servicio de telefonía e internet: | | | |
| - Internet | 6 meses | 30.00 | 180.00 |
| - Llamadas | 6 meses | 50.00 | 300.00 |
| SUBTOTAL | | | 1000.00 |

TOTAL : 1272.00

10.3 FINANCIACIÓN

Autofinanciamiento.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020; 20:344.
2. Mekonnen SM, Bekele DM, Fenta FA, Wake AD. The Prevalence of Necrotizing Enterocolitis and Associated Factors Among Enteral Fed Preterm and Low Birth Weight Neonates Admitted in Selected Public Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-sectional Study. *Global Pediatric Health.* 2021;8.
3. Cameron NA, Everitt I, Seegmiller LE, Yee LM, Grobman WA, Khan SS. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019. *J Am Heart Assoc* 2022;11: e023791.
4. Nicole D. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Mortality at Delivery Hospitalization — United States, 2017–2019. *MMWR* 2022; 71 (17).
5. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;29(13):2098-103.
6. Duci M, Frigo AC, Visentin S, Verlato G, Gamba P, Fascetti-Leon F. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity. *J Pediatr Surg.* 2019;54(10):2099-2102.
7. Yang C. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine* 2018; 97(31): p e11739.
8. Pamungkas S. High Morbidity of Preterm Neonates in Pregnancy with Preeclampsia: A Retrospective Study in Indonesia. *Journal of SAFOG* 2022; 14(2): 157-160.
9. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, Maimouni H, Brown E, et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic lactobacillus and bifidobacterium probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105:380–6.
10. Nair J, Longendyke R, Lakshminrusimha S. Necrotizing enterocolitis in moderate preterm infants. *Biomed Res Int.* 2018:4126245.

11. Mekonnen S. The prevalence of necrotizing enterocolitis and associated factors among enteral fed preterm and low birth weight neonates admitted in selected public hospitals in addis ababa, ethiopia: A cross-sectional study. *Glob Pediatr Health*. 2021; 8:2333794X211019695.
12. Alene T. Time to occurrence of necrotizing enterocolitis and its predictors among low birth weight neonates admitted at neonatal intensive care unit of felege hiwot compressive specialized hospital BahirDar, Ethiopia, 2021: A retrospective follow-up study. *Front. Pediatr*. 2022; 10:959631.
13. Hendrix M. Role of sFlt-1 and PIGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Ann. Clin. Biochem*. 2020; 57: 44–58.
14. MacDonald T. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: A prospective nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 354.
15. Bednarek J. The sFlt-1/PIGF ratio values within the 85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J. Perinat. Med*. 2019; 47: 732–740.
16. Fantone S. AT-rich interactive domain 1A protein expression in normal and pathological pregnancies complicated by preeclampsia. *Histochem. Cell Biol*. 2020; 154: 339–346.
17. Tagliaferro T. Maternal preeclampsia and respiratory outcomes in extremely premature infants. *Pediatric Res*. 2019; 85: 693–696.
18. García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
19. Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6(1): 125-145.
20. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N.º 007-98-SA. Perú: 2012.

12. ANEXOS

ANEXO N.º 01

PRECLAMPSIA ASOCIADA A ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PREMATUROS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO, 2017 – 2022

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

Género: Masculino () Femenino ().

Edad Gestacional: _____

Peso al nacer: _____

Apgar bajo al nacer (<5 a los 5´): Si () No ()

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Enterocolitis necrotizante: Si: () No: ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Preeclampsia: Si: () No: ()