

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



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

---

**Factores de riesgo maternos asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos**

---

**Área de investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Emma Mariela Segura Fernández

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Ynguil Amaya William Edward

**Secretario:** Albuquerque Fernández Pablo Antonio

**Vocal:** Cisneros Infantas Luz Herlinda

**Asesora:**

Quispe Castañeda Claudia Vanessa

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1522-9409>

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de sustentación: 14/12/2023**

## Factores de riesgo maternos asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos

### INFORME DE ORIGINALIDAD

9%	9%	0%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	4%
2	<a href="http://repositorio.upsjb.edu.pe">repositorio.upsjb.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://repositorio.unac.edu.pe">repositorio.unac.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://repositorio.unan.edu.ni">repositorio.unan.edu.ni</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://repositorio.ucv.edu.pe">repositorio.ucv.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo  
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

  
Claudia [Apellido] [Apellido]  
PEDIATRA  
CMP 46513 - RUC 21709 26820

## **Declaración de originalidad**

Yo, **Claudia Quispe Castañeda**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Factores de riesgo maternos asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos”**, autor **Emma Mariela Segura Fernández**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 9 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 15 de diciembre de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 15 de diciembre del 2023

### **ASESOR**

*Dra. Quispe Castañeda, Claudia Vanessa*  
DNI: 40905808  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1522-9409>  
FIRMA



Claudia Quispe Castañeda  
PEDIATRA  
CMP 46519 - RNE 23608 - 26820

### **AUTOR**

*Segura Fernández Emma Mariela*  
DNI: 48580178  
FIRMA



## DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a nuestro padre Dios, a nuestra madre del cielo la virgen María, a mis padres, padrinos Richard y Sandra Schueller, y hermanos.

A nuestro padre Dios, ya que con su inmenso amor y bondad me enseñó a amar mi vocación y me dio la fuerza que necesitaba para salir adelante. A nuestra madre la virgen María, porque sé que siempre intercede por mí.

A mi padre, Ricardo Segura Fernández, aunque partió muy temprano al cielo, me enseñó el amor y dedicación a la medicina. Y por siempre demostrar excelencia en lo que hacía.

A mi madre, Melania Fernández Mego, porque siempre nos escogió a nosotros sus hijos, por trabajar arduamente para educarnos y para que nunca nos falte nada. A ti mamá por ser la mujer más fuerte que he visto en mi vida, por darme tanto amor e inculcarme valores que me convirtieron en la persona que hoy por hoy soy ¡ mamá eres mi héroe!

A mis padrinos, los dos ángeles que Dios me regalo, su amor incondicional y protección han hecho crecer en mi mucho amor. A Rick Schueller, por ser como un padre para mí, por tu paciencia, amor y apoyo incondicional, gracias por ser el padre que necesitaba. A Sandra Schueller, por siempre preocuparse, cuidar de mí y tratarme como a una hija.

A mi hermano Lenin, por el amor y protección que tiene para mí, por darme la tranquilidad y la calma en cada obstáculo de la vida y asegurarme que todo va a estar bien. A mi hermana Eulide, por ser como mi segunda mamá. A mi hermano Jilmer, gracias por crear conmigo los recuerdos más bonitos de mi infancia, por animarme siempre, y protegerme. A mi hermanita Miriam, por abrazarme con mucho amor, y por hacerme reír siempre.

A mis sobrinitos, que con su amor incondicional me llenaron de amor, esperanza y fortaleza para continuar en este camino.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, agradecer a Dios por darme la vida, y las oportunidades para formarme como profesional.

Un agradecimiento especial a Rick y Sandy por su amor incondicional, y por apoyarme económicamente durante el transcurso de mi carrera profesional, gracias a ustedes por darme la seguridad de estudiar con tranquilidad y sin preocupaciones.

A mi madre, agradezco mucho tu apoyo y por siempre estar pendiente de mí, por venir de tan lejos para estar conmigo. Gracias por siempre estar para mí.

A mis hermanos, muchas gracias por siempre acompañarme en cada paso, no solo con su presencia, sino también con sus oraciones, las cuales son armas muy poderosas que me sostienen y me dan la paz y la alegría que necesito.

Gracias especiales a mi asesora por guiarme en este proyecto. Y muchas gracias a aquellos maestros, por haberme guiado con confianza, bondad y certeza durante el transcurso de esta carrera

A mis amistades, gracias por siempre incentivar me a salir adelante, por las porras, y la compañía durante este viaje.

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer si existe asociación entre los factores de riesgo maternos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante (NEC) en neonatos.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles para determinar y analizar los factores maternos asociados a NEC en neonatos del servicio de neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray (HVLE), en el periodo 2016 – 2023. Se utilizó las historias clínicas de la población ya mencionada, con un tamaño de muestra total de 235 (78 casos, 157 controles) mediante muestreo aleatorio simple (probabilístico).

**Resultados:** Este estudio muestra una asociación significativa ( $p < 0.05$ ) entre los factores de riesgo maternos (preeclampsia y antibiótico (ATB) en el III trimestre de embarazo) y el desarrollo de NEC en neonatos. Con respecto a la preeclampsia, se encontró en un 19.2% (15 pacientes) de 78 pacientes con NEC. Y ATB en el III trimestre de embarazo se encontró en un 41% (32 pacientes) de 78 pacientes con NEC. Por lo contrario, los factores de riesgo como hipertensión crónica, diabetes gestacional, sepsis materna, y obesidad materna, no mostraron una asociación significativa con el desarrollo de NEC en neonatos.

De los factores de riesgo intervinientes neonatales, la prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y la sepsis neonatal mostraron una alta probabilidad de asociación a NEC.

**Conclusiones:** Este estudio demostró que los factores de riesgo maternos, como la preeclampsia y ATB en el III trimestre de embarazo, tienen una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de NEC.

**Palabras clave:** Enterocolitis necrotizante, factores de riesgo maternos, preeclampsia, ATB en el III trimestre.

## ABSTRACT

**Objective:** To establish whether there is an association between maternal risk factors and the development of necrotizing enterocolitis in neonates.

**Materials and methods:** An analytical observational retrospective case-control study was carried out to determine and analyze the maternal risk factors associated with NEC. This study was carried out in neonates from the neonatology department of the HVLE, in the period of 2016 - 2023. Medical records of this population were requested and use to gather the data for this research, with a total sample size of 235 (78 cases, 157 controls) through probabilistic simple random sampling

**Results:** This study shows a significant association ( $p < 0.05$ ) between maternal risk factors (preeclampsia, ATB in the third trimester of pregnancy) and the development of NEC in neonates. Regarding preeclampsia, it was found in 19.2% (15 patients) of 78 patients with NEC. And ATB in the III trimester of pregnancy was found in 41% (32 patients) of 78 patients with NEC. On the contrary, maternal risk factors such as chronic hypertension, gestational diabetes, maternal sepsis, and maternal obesity did not show a significant association with the development of NEC.

Of the neonatal intervening risk factors, prematurity, intrauterine growth restriction (IUGR) and neonatal sepsis showed a high probability of association with NEC.

**Conclusions:** This study shows that the maternal risk factors that showed a statistically significant association with NEC were preeclampsia and ATB in the third trimester of pregnancy.

**Keywords:** Necrotizing enterocolitis, maternal risk factors, preeclampsia, ATB in the third trimester.

## **PRESENTACIÓN**

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “Factores de riesgo maternos asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos”, un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles, que tiene el objetivo de establecer si existe asociación entre los factores de riesgo maternos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos. Con la intención de que el personal de salud al conocer los factores de riesgo, pueda plantear estrategias de manejo y prevención posnatales. Todo esto con la finalidad de lograr disminuir la incidencia y evitar la morbilidad y mortalidad neonatal a causa de NEC.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.



## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	4
AGRADECIMIENTOS .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
PRESENTACION.....	8
ÍNDICE .....	9
I.    INTRODUCCIÓN .....	10
II.   MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
III.  RESULTADOS .....	23
IV.  DISCUSIÓN .....	27
V.   CONCLUSIONES .....	31
VI.  RECOMENDACIONES .....	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32
VIII. ANEXOS .....	36

## I. INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una afección intestinal devastadora que se desarrolla en neonatos. Según Fisher y Moss, la incidencia global de NEC es de alrededor 1 por 1.000 nacidos vivos (1). Así mismo, estudios han demostrado a través del tiempo que la gran mayoría (>90%) de NEC ocurre en neonatos prematuros (2–4); demostrando que de aproximadamente el 10% de los pacientes nacidos prematuros, el 7% desarrolla NEC (5). Y en los neonatos a término la incidencia es <10% ya que en ellos es menos frecuente (6). Así mismo, 2 a 5% de todas las admisiones al servicio neonatal de cuidados intensivos (UNCI) en todo el mundo se deben a NEC (7).

En Estados Unidos, la incidencia de NEC ha ido disminuyendo de un 13% a un 9% (8). Y en los países latinoamericanos como Argentina se presenta con una frecuencia de un 14% (8) y en Chile 2,6 por 1.000/recién nacidos vivos presentan NEC (7).

NEC es una gran causa de morbilidad y mortalidad en UNCI, estudios reportan que la mortalidad permanece alto entre un 15% a 30% (9,10).

La enterocolitis necrotizante se caracteriza por una inflamación y necrosis del intestino (11). Se presenta con una clínica insidiosa o mayormente fulminante que va desde apnea, distensión abdominal, heces con sangre, perforación intestinal, peritonitis, neumoperitoneo, sepsis, shock, hasta muchas veces ocasionar la muerte (2,12).

La fisiopatología de NEC parece ser multifactorial, pero se centra especialmente en el daño al intestino prematuro, donde la disbiosis microbiana junto con una lesión de la pared desencadenan una respuesta inmunitaria descontrolada, liberando citocinas que aumentan la permeabilidad intestinal y por consiguiente la translocación de bacterias, provocando así un estado inflamatorio general conjuntamente con isquemia y necrosis del intestino (13,14).

En un intestino prematuro, las defensas del recién nacido son inmaduras, la motilidad y digestión intestinal ineficientes, la función de barrera intestinal subdesarrollada y la inmunidad de regulación intestinal inmadura (1,15).

Uno de los factores implicado en la patogénesis es la capa mucosa que cubre el epitelio intestinal, cuya función es de barrera. Un elemento esencial de la mucosa es la mucina encargada de la lubricación, proporcionando así una barrera mecánica contra las bacterias y el daño de ácidos gástricos. Se ha encontrado que en prematuros hay deficiencia en producción y composición de la mucina, lo cual contribuye a la invasión bacteriana del epitelio intestinal propiciando el desarrollo de la patogénesis de NEC. A esto se añade una torpe eliminación de bacterias por una motilidad ineficiente (1, 15)

Con respecto a la inmunidad inmadura, los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) son transferidos al feto a través de la placenta en el embarazo y después del nacimiento mediante la leche materna, estos ayudan a proteger a los recién nacidos hasta que su propio sistema inmunológico adaptativo se desarrolle. Si bien la transferencia de anticuerpos comienza a las 13 semanas de embarazo, la mayor parte del paso tiene lugar durante las últimas 4 semanas de gestación. Los recién nacidos de 22 semanas de gestación tienen <10% de las concentraciones maternas, aumentando el riesgo de desarrollar patologías inflamatorias como NEC, mientras que aquellos que nacen a término tienen hasta el 30% de concentraciones maternas (1)

Por otro lado, un factor clave para la patogénesis de NEC es una respuesta inflamatoria exagerada a los estímulos ambientales. Normalmente, la inflamación suele ser una respuesta normal del huésped que recluta leucocitos para defenderse contra patógenos potenciales, la cual es necesaria para la supervivencia a largo plazo. Pero una respuesta inflamatoria exagerada puede provocar daño al tejido circundante, propiciando una respuesta proinflamatoria y causando más daño tisular. Esta respuesta puede ser desencadenada por factores estresantes ambientales como la alimentación con fórmula y la hipoxia que conlleva a isquemia

y mayor lesión. La hipoxia se da a consecuencia de una vasoconstricción mediada por la endotelina detectado con mayor expresión en especímenes quirúrgicos de lactantes con NEC ( (1,11,16)

Otro factor importante es la disbiosis bacteriana. En un ensayo prospectivo evaluaron la microbiota de los neonatos antes de presentar NEC y demostraron que los neonatos que después desarrollaron NEC tuvieron concentraciones relativamente más altas de bacilos gramnegativos facultativos (Gamma proteobacteria) y concentraciones más bajas de bacterias anaerobias estrictas, como firmicutes. Es trascendental ya que las proteobacterias tienen mayor grado de patogenicidad (1, 16).

Así mismo, es importante mencionar que la exposición a antibióticos y los bloqueadores H2 tienen un efecto significativo sobre el desequilibrio del microbioma. Dichas exposiciones se relacionan con cambios específicos del contenido bacteriano digestivo asociándose con un porcentaje más alto de proteobacteria respecto a firmicutes, un cambio que se ha detectado en lactantes con NEC ((1,15)

Por otro lado, la mayor parte de estudios para entender la susceptibilidad de NEC están enfocados en el análisis y evaluación de factores de riesgo perinatales y posnatales así como: prematuridad, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, sufrimiento fetal, RCIU, RPM, corioamnionitis, sepsis neonatal, alimentación del infante, etc. (17,18). Sin embargo, los factores de riesgo maternos también pueden condicionar al posterior desarrollo de NEC en neonatos, pero aún se necesita mayor investigación ya que existe mucha heterogeneidad en los resultados de los estudios (19).

Dentro de los factores de riesgo maternos estudiados y cuyos resultados presentan mayor homogeneidad en estar asociados a NEC están: las enfermedades hipertensivas maternas (hipertensión crónica, preeclampsia) y la diabetes gestacional(20,21). Otros factores de riesgo encontrados en madres de neonatos con NEC fueron obesidad materna, sepsis materna, tratamiento con antibiótico en

el III trimestre, tabaquismo materno, estresores maternos psicológicos y edad materna (3,12,18,22,23).

Al respecto, en un estudio de cohortes retrospectivo de escala nacional en Taiwán; Yang y Tang et al. analizaron la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) como factor responsable de generar isquemia útero placentaria, que luego puede llevar a una hipoxia fetal y liberación de citoquinas proinflamatorias, lo cual puede contribuir al desarrollo de NEC (24). Los resultados demostraron una asociación alta de HIE como factor de riesgo para el desarrollo posterior de NEC(24).

En un estudio prospectivo transversal realizado en Estados Unidos; Cerezo y Muñoz et al. identificaron que las complicaciones maternas como preeclampsia leve, preeclampsia severa e hipertensión crónica, fueron significativamente más altas entre madres de neonatos con NEC. Por lo tanto, las alteraciones vasculares maternas pueden ejercer un rol significativo en la fisiopatología de NEC (16).

Por otro lado, Yan Su y Hong Xu et al. en un meta análisis que incluyo 52 estudios de una base de data variable, encontraron que la diabetes gestacional tiene un alto riesgo para NEC. Argumentando que la nutrición necesaria para el desarrollo fetal viene de la madre, por ende, el alto nivel de azúcar en la sangre materna puede inhibir la circulación del tubo digestivo fetal, causando isquemia y posterior necrosis de la mucosa intestinal. Posterior al nacimiento la colonización de organismos patogénicos fácilmente pueden invadir el tracto gastrointestinal causando inflamación y daño de mucosa (25).

También, Hui Zou y Dong Liu et al. en un estudio de cohortes en China, analizaron el uso antenatal y posnatal de antibióticos como factor de riesgo para NEC; exponiendo que puede afectar la composición de la microbiota gastrointestinal temprana en los bebés prematuros. Demostrando así una asociación entre la uso materno antenatal a los antibióticos y el desarrollo fisiopatológico posterior de NEC (26).

Finalmente, Singha y Shah, et al. en un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo, realizado en Estados Unidos entre el período 2002-2004. Donde se inscribieron mujeres que dieron a luz antes de las 28 semanas de gestación; encontraron que el riesgo de desarrollar NEC fue mayor para los bebés nacidos de madres que se identificaban como hispanas y eran obesas o que tuvieron anemia durante este embarazo (27).

Por lo expuesto, este proyecto busca conocer los factores de riesgo maternos que estén influyendo en la patogénesis de NEC. Este estudio es de suma importancia ya que la mayoría de estudios están enfocados en factores de riesgo neonatales, pero los factores de riesgo maternos son poco estudiados y en nuestro país hay un número limitado de información sobre la asociación de factores de riesgo maternos y NEC; los cuales también pueden condicionar o predisponer fisiopatológicamente al desarrollo posterior de NEC en neonatos.

Una vez identificados dichos factores de riesgo, el personal de salud podrá plantear estrategias de manejo y prevención posnatales. además, servirá de base para otros trabajos. Todo esto con la finalidad de lograr disminuir la incidencia y evitar la morbilidad y mortalidad neonatal a causa de NEC.

**Enunciado del problema:**

¿Existe asociación entre los factores de riesgo maternos y el desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos atendidos en el HVLE en el periodo 2016-2023?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Establecer si existe asociación entre los factores de riesgo maternos y el desarrollo de NEC en neonatos.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de neonatos con NEC que presenten los factores de riesgo maternos.
- Determinar la frecuencia de neonatos sin NEC que presenten los factores de riesgo maternos.
- Comparar las frecuencias de ambos grupos de estudio.

## **HIPÓTESIS:**

### **Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)**

No hay asociación entre los factores de riesgo maternos y enterocolitis necrotizante en neonatos nacidos en el HVLE entre el 2016-2023.

### **Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>)**

Existe asociación entre factores de riesgo maternos y enterocolitis necrotizante en neonatos nacidos en el HVLE entre el 2016 -2023.

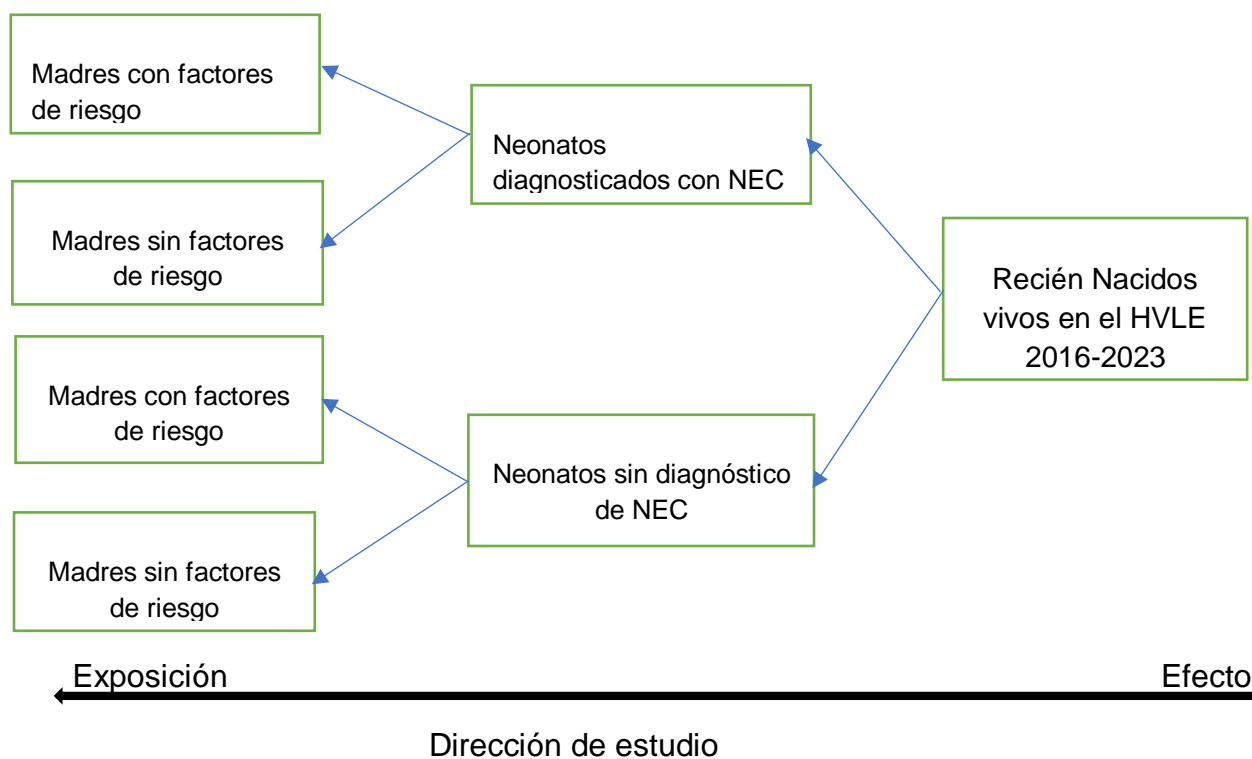
## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### DISEÑO DE ESTUDIO

#### Tipo de estudio:

Se ejecuto un estudio observacional analítico, retrospectivo de casos y controles para determinar y analizar los factores maternos asociados a NEC (Fig. 01).

#### Diseño específico:



**Figura 01.** Diseño de estudio

### POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

#### a) Población

Neonatos del servicio de neonatología del HVLE, en el periodo 2016 – 2023.



## **Casos**

- **Criterios de inclusión**

- Neonatos con diagnóstico de NEC registrado en la historia clínica.
- Historias clínicas que cuenten con datos de factores de riesgo maternos requeridos.

- **Criterios de exclusión**

- Neonatos con malformaciones congénitas gastrointestinales.
- Neonatos con cardiopatías congénitas.
- Historias clínicas con datos incompletos.

## **Controles**

- **Criterios de inclusión**

- Neonatos sin diagnóstico de NEC registrado en las historias clínicas.
- Historias clínicas que cuenten con datos de factores de riesgo maternos requeridos.

- **Criterios de exclusión**

- Neonatos con malformaciones congénitas gastrointestinales.
- Neonatos con cardiopatías congénitas.
- Historias clínicas con datos incompletos.

## **b) Muestra y muestreo**

### **Marco muestral**

Historias clínicas de neonatos atendidos en el HVLE, durante el periodo 2016 – 2023.

### **Tipo de muestreo**

Muestreo aleatorio simple (probabilístico)

### **Tamaño muestral**

El tamaño muestral se realizó mediante la fórmula de Kelsey (28):

$$n_1 = \frac{\left| \left( Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 \bar{p}\bar{q}(r+1) \right|}{r(p_1 - p_2)^2}$$

y

$$n_2 = rn_1$$

Donde:

$n_1$ : número de casos=

$n_2$ : número de controles

$Z_{\alpha/2}$ : desviación normal estándar para la prueba de dos colas basada en el nivel alfa.

$Z_{\beta}$ : desviación normal estándar para la prueba de una cola basada en el nivel beta (se relaciona con el nivel de potencia)  $r$  = proporción de controles a casos

$p_1$  = proporción de casos con exposición y  $q_1 = 1 - p_1$

$p_2$  = proporción de controles con exposición y  $q_2 = 1 - p_2$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + rp_2}{r + 1} \text{ y } \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

**Considerando:**

Nivel de confianza de dos lados (1-alpha): 95

Potencia (% de probabilidad de detección): 80

Razón de controles por caso: 2

Proporción hipotética de controles con exposición: 41.1

Proporción hipotética de casos con exposición: 61.3

Odds Ratios menos extremas a ser detectadas: 0.441

**Se obtuvo:**

Tamaño de muestra de casos: 78

Tamaño de muestra de controles: 157

Total, de tamaño de muestra: 235

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Se estudiarán las siguientes variables:

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Registro
<b>Variables de exposición</b>				
Hipertensión crónica	Hipertensión crónica materna registrado en historia clínica neonatal	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
Preeclampsia	Preeclampsia materna que figure en la historia clínica neonatal (29).	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
Diabetes gestacional	Diabetes gestacional materna que figure en la historia clínica neonatal (30).	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
Obesidad materna	Obesidad materna registrada en historia clínica neonatal	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
Sepsis materna en el III trimestre de embarazo	Sepsis materna en el III trimestre de embarazo que figure en la historia clínica neonatal	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
Tratamiento con ATB en el III trimestre de embarazo	Tratamiento con ATB en el III trimestre de embarazo que figuren en la historia clínica neonatal. (9)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
<b>Variable respuesta</b>				

Enterocolitis necrotizante (NEC)	Diagnóstico de NEC en neonato que figure en la historia clínica neonatal	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
<b>Variables intervinientes</b>				
Bajo peso al nacer	Diagnóstico de bajo peso al nacer del neonato que figure en la historia clínica - Bajo peso: <2500	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
Prematuridad	Diagnóstico de prematuridad del neonato que figure en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	Diagnóstico de PEG que figure en la historia clínica neonatal.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
RCIU	Diagnóstico de RCIU que figure en la historia clínica neonatal.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
Sepsis neonatal	Diagnóstico de sepsis neonatal que figure en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
TORCH	Diagnóstico de alguna enfermedad que conforma TORCH que figure en la historia clínica neonatal  -Toxoplasmosis, Rubeola Citomegalovirus, Herpes simple y VIH	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>

## PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Una vez aprobada la resolución del proyecto de tesis por la UPAO, se procedió a solicitar los permisos correspondientes al comité de investigación a través del área de capacitación docencia e investigación del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en Trujillo; para la aprobación a realizar el proyecto de investigación.

Posteriormente, se solicitó la información a la oficina de estadística de dicho hospital, identificando la población de estudio y los números de historias clínicas con sus respectivos códigos de los neonatos con diagnóstico de NEC que fueron atendidos en el servicio de neonatología en el periodo 2016 – 2023 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se selecciono las historias mediante muestreo aleatorizado. Luego, estos datos fueron procesados usando el software IBM SPSS Statistics 26 para obtener resultados que después fueron contrastados y analizados en la discusión para poder llegar a las respectivas conclusiones.

## **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

### **Estadística descriptiva:**

Se utilizó la estadística descriptiva de las variables mediante las tablas de distribución de frecuencias absolutas y relativas porcentuales, tanto simples como cruzadas.

Para las variables categóricas se utilizó las tablas de frecuencias absolutas y relativas, en tanto que para las variables numéricas se utilizó las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y coeficiente de variación).

### **Estadística analítica:**

En estadística analítica, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para determinar si los factores de riesgo prenatales maternos están asociados a NEC al 5% de significancia ( $p < 0.05$ ); así también se utilizó el Odds Ratio (OR) para la asociación dicotómica al 5% de significancia ( $p < 0.05$ ) y con los valores significativos del OR se procedió a realizar el análisis multivariado de las variables más relevantes. Los

análisis estadísticos fueron ejecutados con el sistema STATA® SE versión 17 (StataCorp LLC, Texas, EE. UU).

### **Estadígrafo de estudio:**

Prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ )

Odds Ratio (OR)

- Análisis bivariado con el OR crudo
- Análisis multivariado con el OR ajustado

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Se siguió 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 Universidad Privada Antenor Orrego, se procedió a solicitar la autorización para ser aprobado por el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

En este proyecto se respetaron los principios generales y todas las pautas pertinentes a este tipo de estudio según se impone en la DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM (31). Igualmente, se respetó la confidencialidad de los datos de las historias clínicas, guardando su identidad y usando los datos sólo para fines de estudio.

Este proyecto no comprometió el estado físico, psicológico, social o moral de las personas evaluadas ya que se basó en revisión de datos. Además, el proyecto y el informe final fueron analizados con un software anti plagio para detectar el índice de similitud.

### III. RESULTADOS

Tabla 1

*Distribución de factores de exposición y factores intervinientes de los neonatos con y sin NEC, nacidos en el HVLE 2016 - 2023.*

Factores de exposición		Pacientes con NEC = 78		Pacientes sin NEC = 157		Chi Cuadrado
		frecuencia	%	frecuencia	%	
HTA crónica	Si	3	3.8%	3	1.9%	0.784 (p > 0.05)
	No	75	96.2%	154	98.1%	
Preeclampsia	Si	15	19.2%	9	5.7%	10.354 (p < 0.05)
	No	63	80.8%	148	94.3%	
Diabetes gestacional	Si	3	3.8%	2	1.3%	1.656 (p > 0.05)
	No	75	96.2%	155	98.7%	
Obesidad materna	Si	3	3.8%	7	4.5%	0.048 (p > 0.05)
	No	75	96.2%	150	95.5%	
Sepsis materna III trimestre	Si	13	16.7%	15	9.6%	2.512 (p > 0.05)
	No	65	83.3%	142	90.4%	
ATB en III trimestre	Si	32	41.0%	40	25.5%	5.928 (p < 0.05)
	No	46	59.0%	117	74.5%	
<b>Factores intervinientes neonatales</b>						
Prematuridad	Si	57	73.1%	14	8.9%	101.738 (p < 0.05)
	No	21	26.9%	143	91.1%	
Bajo peso al nacer	Si	45	57.7%	9	5.7%	79.492 (p < 0.05)
	No	33	42.3%	148	94.3%	
PEG	Si	2	2.6%	1	0.6%	

	No	76	97.4%	156	99.4%	1.536 (p > 0.05)
RCIU	Si	7	9.0%	4	2.5%	4.824 (p < 0.05)
	No	71	91.0%	153	97.5%	
TORCH	Si	1	1.3%	1	0.6%	0.257 (p > 0.05)
	No	77	98.7%	156	99.4%	
Sepsis	Si	53	67.9%	17	10.8%	81.296 (p < 0.05)
	No	25	32.1%	140	89.2%	
<b>Total</b>		<b>78</b>	<b>100%</b>	<b>157</b>	<b>100%</b>	

Fuente: Aplicación de la ficha de recolección de datos, HVLE 2016 – 2023.

P: nivel de significancia de Pearson

Este estudio incluyó un total de 235 neonatos, 78 de ellos con NEC y 157 neonatos sin NEC. Los resultados estadísticos muestran la frecuencia con la que los neonatos con y sin NEC presentan factores de riesgo maternos y neonatales. Se evidencia que de los neonatos que padecen de enterocolitis necrotizante, el 3.8% (3 pacientes) tienen antecedente materno de HTA crónica, el 19.2% (15 pacientes) tienen antecedente de preeclampsia, el 3.8% (3 pacientes) tienen antecedente de diabetes gestacional, el 3.8% (3 pacientes) tienen antecedente de obesidad materna, el 16.7% (13 pacientes) tienen antecedente sepsis materna en el III trimestre de embarazo, el 41.0% (32 pacientes) tienen antecedente de tratamiento con antibiótico en el III trimestre de embarazo. Y con respecto a los factores de riesgo neonatales, el 73.1% (57 pacientes) tienen prematuridad, el 57.7% (45 pacientes) tienen bajo peso al nacer, el 2.6% (2 pacientes) son pequeños para la edad gestacional, el 9.0% (7 pacientes) padecen de RCIU, el 1.3% (1 paciente) padece del síndrome de TORCH, en tanto que el 67.9% (53 pacientes) tuvieron sepsis neonatal (**tabla 1**).



**Tabla 2**

*Análisis bivariado y multivariado de los factores de exposición y factores intervinientes de pacientes con NEC, en neonatos nacidos en el HVLE 2016 - 2023.*

<b>Variables</b>	<b>ORc (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>	<b>ORa</b>	<b>Valor p</b>
<b>Factores de exposición</b>				
HTA crónica	2.053 (0.405 - 10.416)	> 0.05		
Preeclampsia	3.915 (1.628 - 9.415)	< 0.05	1.820 (1.227 - 4.967)	< 0.05
Diabetes gestacional	3.100 (0.507 - 18.948)	> 0.05		
Obesidad materna	0.857 (0.216 - 3.409)	> 0.05		
Sepsis materna III trimestre	1.893 (0.852 - 4.208)	> 0.05		
ATB en III trimestre	2.035 (1.143 - 3.622)	< 0.05	0.775 (0.331 - 1.810)	> 0.05
<b>Factores intervinientes</b>				
Prematuridad	27.724 (13.192 - 58.265)	< 0.05	14.064 (3.027 - 26.153)	< 0.05
Bajo peso al nacer	22.424 (0.405 - 10.416)	> 0.05		
PEG	4.105 (0.366 - 45.986)	> 0.05		
RCIU	3.771 (1.069 - 13.299)	< 0.05	0.704 (0.107 - 4.627)	> 0.05
TORCH	2.026 (0.125 - 32.828)	> 0.05		
Sepsis	17.459 (8.735 - 34.895)	< 0.05	5.113 (2.049 - 14.263)	< 0.05

Fuente: ficha de recolección de datos, HVLE 2016 – 2023.

ORc: odd ratio crudo = análisis bivariado

ORa: add ratio ajustado = análisis multivariado

*Análisis bivariado y multivariado*

Se observó que, dentro de los factores de riesgo, los que presentan una asociación a NEC estadísticamente significativa son: la preclamsia, ATB en el III trimestre de embarazo, prematuridad, RCIU, y sepsis neonatal.

La preeclampsia aumento 3.91 veces el riesgo de desarrollar NEC (ORc 3,915; IC 95% 1.628 - 9.415) de forma significativa (valor  $p < 0.05$ ); de la misma manera, se determinó que el antecedente de ATB en el III trimestre de embarazo aumento 2.035 veces el riesgo de desarrollar NEC (ORc 2.035; IC 95% 0.852 - 4.208) de forma significativa (valor  $p < 0.05$ ). Por otro lado, el antecedente de diabetes gestacional y la HTA crónica mostraron tener un bajo riesgo para desarrollar NEC sin significancia estadística con (ORc 3.100; IC 95% 0.507 - 18.948, valor  $p > 0.05$ ) y ( ORc 2.053; IC 95% 0.405 - 10.416,  $p > 0.05$ ) respectivamente. Los antecedentes de obesidad materna y sepsis materna en el III trimestre, tampoco muestran una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de NEC (**tabla 2**).

Así mismo, dentro de los factores neonatales se evidencio que la prematuridad aumento 27.724 veces el riesgo de NEC (ORc 27.724; IC 95% 13.192 - 58.265) de forma muy significativa (valor  $p < 0.05$ ). En el mismo sentido se encontró que la sepsis neonatal aumento 17.4 veces el riesgo de NEC (ORc 17.459; IC 95% 8.735 - 34.895) de forma muy significativa (valor  $p < 0.05$ ). También RCIU aumento 3.771 el riesgo de NEC estadísticamente significativa (ORc 3.771; IC 95% 1.069 - 13.299,  $p < 0.05$ ). Por el contrario, se pudo evidenciar que el bajo peso al nacer y PEG tuvieron un alto y bajo riesgo para NEC respectivamente, pero no significancia estadística con (ORc 22.424; IC 95% 0.405 - 10.416,  $p > 0.05$ ) y (ORc 4.105; IC 95% 0.366 - 45.986,  $p > 0.05$ ) respectivamente. TORCH tampoco presento significancia estadística (**tabla 2**).

Finalmente, luego de hacer el análisis multivariado, se mostraron como predictores de riesgo independientes de NEC la preeclampsia (ORa 1.820; IC 95% 1.227 - 4.967, valor  $p < 0.05$ ), prematuridad (ORa 14.064; IC 95% 3.027 - 26.153, valor  $p < 0.05$ ), y sepsis neonatal (ORa 5.113; IC 95% 2.049 - 14.263, valor  $p < 0.05$ ) (**tabla 2**).

#### IV. DISCUSIÓN

Esta investigación de casos y controles realizada en neonatos con y sin enterocolitis necrotizante del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, tiene como principal objetivo estudiar los factores de riesgo maternos que pueden estar influenciando en el desarrollo patológico de NEC en neonatos. Los factores de riesgo maternos en el desarrollo de NEC todavía no se estudian de manera consistente y los datos disponibles en la literatura siguen siendo controvertidos.

En este estudio encontramos que de todos los factores de riesgo maternos estudiados, la preeclampsia, y el uso de antibiótico en el III trimestre de embarazo fueron los únicos significativamente asociados al desarrollo de NEC. Demostrado por tener valores de odds ratio mayor a 1 y ( $p < 0.05$ ). Así mismo, es importante mencionar que, dentro de los factores intervinientes neonatales, se encontró que la prematuridad, RCIU y la sepsis neonatal también muestran un alto grado de asociación al desarrollo de NEC con valores de odds ratio  $>1$  y  $p < 0.05$ .

En este estudio vemos que la preeclampsia estuvo asociada a NEC en un 19.2%, 15 pacientes de 78 casos, con una significancia de  $p < 0.05$ , y (OR 3.915, IC 95% 1.628 - 9.415). Estos resultados demuestran similitud con resultados encontrados en otros estudios. Por ejemplo, el estudio de Miriam Duci y Anna Chiara et al. identificaron que el 39%, ósea 54 de 136 casos de madres de pacientes con NEC tuvieron preeclampsia, lo cual es significativamente alta con una  $p < 0.0024$ . Además, los autores argumentan que en la preeclampsia hay aumento de la resistencia placentaria la cual conduce a una hipoxia fetal, que puede estar implicado en la patogénesis de NEC. Esta alteración se ve en la reducción o ausencia de flujo sanguíneo telediastólico a través de las arterias umbilicales en exploraciones Doppler. Después del análisis multivariado realizado tanto en nuestro estudio como en el estudio mencionado, la preeclampsia se muestra como un predictor independiente para NEC, aumentando significativamente el riesgo de NEC ( $p < 0.001$ ) (20).

Otro factor de riesgo materno que demostró asociación significativa a NEC según el análisis estadístico fue el tratamiento de ATB en el III trimestre de embarazo (OR 2.035; IC 95%1.143 - 3.622,  $p < 0.05$ ), presentándose en el 41% ósea en 36 de 78 neonatos con NEC. Contrario a lo mencionado anteriormente, en los pacientes sin NEC solamente el 25.5% tuvieron como antecedente de ATB en el III trimestre. Estos resultados coinciden con los hallazgos del estudio de casos y controles de zou y Liu et al. donde encontraron que la microbiota intestinal temprana de los bebés prematuros con exposición prenatal y posnatal a antibióticos fue similar a la de las bacterias resistentes en la UCIN (26). Además, se evidencio que las Proteobacterias y Firmicutes predominaron en la microbiota intestinal, siendo las Proteobacteria más abundantes que Firmicutes. Como hay más géneros dañinos que beneficiosos en Proteobacterias, una mayor prevalencia de Proteobacterias es un marcador de una comunidad microbiana inestable, disbiosis y un posible criterio de diagnóstico de enfermedad. Por ende el incremento de proteobacteria puede aumentar la incidencia de NEC (26).

Otro estudio de casos y controles retrospectivo en neonatos con y sin NEC, demostró que los neonatos con exposición prenatal a ampicilina tuvieron mayor probabilidad de desarrollar NEC (OR 2,3, IC 95%,  $P = 0,003$ ) que los lactantes del grupo de control (32). De igual forma, en un estudio realizado en Reino Unido, donde se asignó al azar a 4826 mujeres, se evidencio un aumento significativo de enterocolitis necrotizante neonatal en el grupo de co-amoxiclav (RR 4.72, 95% IC 1.57 -14.23) (33). Contrario a hallazgos anteriores, Reed BD y Schibler KR et al. en un estudio cohorte de 580 bebés menores de 32 semanas de edad gestacional; demostraron que la exposición a antibióticos prenatales estuvo asociado a una reducción de riesgo para NEC ( [OR; CI=0.28; 0.14–0.56],  $p < .001$ ) (9).

Por otro lado, en este estudio se evidencio una asociación negativa entre HTA crónica, diabetes gestacional, obesidad materna, sepsis materna en el III trimestre de embarazo y el desarrollo de NEC.

La diabetes gestacional no mostro una asociación significativa a NEC, ya que solo se encontró un 3.8%, 3 de 78 pacientes con NEC que tuvieron diabetes gestacional. Contrario a estos hallazgos, Su y Hong Xu et al. en un metaanálisis de 52 estudios donde 48 de ellos fueron casos y controles y 4 estudios de cohorte, evidenciaron que la diabetes gestacional se asociaba significativamente a NEC (OR 3.62, IC 95% 1.77–7.41,  $p < 0.05$ ) (25).

Así mismo, aunque en este estudio la sepsis materna en el III trimestre de embarazo no mostro un riesgo significativo para NEC; Watson y McElroy et al. en su estudio meta analítico de casos controles y cohortes mostraron que la infección intrauterina estuvo asociado a un incremento de riesgo significativo para NEC (OR 1.24; IC 95% 1.01–1.52,  $p < 0.05$ ) (19).

Con respecto al antecedente de obesidad materna, una de las explicaciones al porque se evidencio una asociación negativa con NEC (OR 0.857; IC 95% 0.216 - 3.409,  $p > 0.05$ ) puede ser talvez que en las historias clínicas neonatales no registraron datos de obesidad materna, motivo por el cual se encontró solamente en un 3.8%, donde solo 3 de 72 neonatos con NEC tuvieron madres con obesidad. Contrario a lo encontrado en este estudio, otros trabajos de investigación han demostrado que la obesidad materna y el IMC materna influyen en la composición corporal neonatal (34), así como en el contenido de la leche materna de varios macronutrientes, sustancias bioactivas (35) y microbiota, (36) todos los cuales posiblemente podrían Influir en los complejos patogénicos de NEC.

Así mismo, es importante mencionar que dentro de los factores intervinientes neonatales de este estudio; se evidencio que los neonatos con prematuridad, RCIU y sepsis neonatal tuvieron mayor probabilidad de tener enterocolitis necrotizante ( $p < 0.05$ ). Estos resultados concuerdan con una revisión sistemática de 14 estudios pronósticos del 2017 que revelaron factores de riesgo neonatales significativos para NEC reportados en la literatura; dentro de los cuales, la prematuridad y la sepsis neonatal mostraron alto riesgo para el desarrollo de NEC (4,37). Además, aunque en este estudio no se encontró una asociación significativa entre bajo peso al nacer

y NEC, Seeman y Meham et al. en su estudio identificaron bajo peso al nacer como uno de los principales factores de riesgo para NEC (23). La RCIU, también fue uno de los factores de riesgo que aumentaron la aparición de NEC tanto en este estudio, como en el estudio realizado por March et al. (12). Por ende, es necesario mencionar que todos estos factores han jugado un papel muy importante en la intervención de aumento de riesgo para desarrollar NEC.

Finalmente, ya luego de hacer la regresión ajustada, podemos observar que la preeclampsia, la prematuridad y la sepsis neonatal se mostraron como predictores independientes de NEC ( $p < 0.05$ ), reflejando así el efecto predominante de los mencionados en la patogénesis de NEC.

### **Limitaciones:**

Una de las limitaciones de este estudio es que la información recolectada es de casos y controles retrospectivo, lo que nos impide establecer la prevalencia de neonatos con NEC; sin embargo, el estudio se complementó con un análisis multivariado de los factores maternos asociados, ya que son factores no muy estudiados en nuestro medio.

Finalmente, la población de pacientes estudiada es relativamente homogénea, ya que solo describe a las madres y los bebés de una sola institución durante un período de 6 años.

## **V. CONCLUSIÓN**

1. Dentro de los factores maternos estudiados, la preeclampsia y tratamiento con ATB en el tercer trimestre de embarazo fueron los únicos que estuvieron asociados significativamente a NEC  $p < 0.05$ .
2. En el análisis multivariado, la preeclampsia, se mostró como factor de riesgo independiente para el desarrollo de NEC.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Considerar ampliar el número de participantes en estudios futuros, seleccionando una población más heterogénea, que abarque hospitales tanto de Minsa como es salud, con el fin de evaluar una muestra más representativa.
2. Es necesario realizar estudios transversales para valorar la prevalencia, ya que aún no hay estudios de prevalencia en la Libertad. Asimismo, se recomienda estudios analíticos observaciones, para así evitar los sesgos de memoria, y además poder evaluar de cerca las diferencias entre las pacientes controladas y las no controladas.
3. Es de suma importancia evaluar los factores de riesgo tanto maternos como neonatales; para poder tomar precauciones y ser más cuidadosos con las estrategias de lactancia y la monitorización de enfermedades intestinales que puedan presentar los recién nacidos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Jeremy G. Fisher y R. Lawrence Moss. Enterocolitis necrosante. septima. Vol. 33. España: Elsevier; 2021. 536-556 p.
2. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *Neurogastroenterol Motil.* marzo de 2019;31(3):e13569.
3. Clara T. Nicolasa, Stewart R. Carterb, and Colin A. Martina. Impact of maternal factors, environmental factors, and race on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 1 de febrero de 2023;47(1):151688.
4. 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.* 14 de abril de 2017;17(1):105.
5. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* 1 de diciembre de 2017;38(12):552-9.
6. KJMM. Necrotizing Enterocolitis. *Novena.* Elsevier; 2023. 267-268 p.
7. Sandoval C. A, Cofré S. F, Hernández E. M, Izquierdo C. G, Labraña C. Y, Reyes J. A, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de las enterocolitis necrosantes neonatales de siete hospitales públicos. *Rev Chil Infectol.* diciembre de 2020;37(6):667-74.
8. Patrick J. Javid, Kevin M. Riggle y Caitlin Avery n. Enterocolitis necrosante y síndrome del intestino corto. Decima edicion. Vol. 76. España: Elsevier; 2019. 1090-1097 p.
9. Reed BD, Schibler KR, Deshmukh H, Ambalavanan N, Morrow AL. The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease. *J Pediatr.* 1 de junio de 2018;197:97-103.e3.
10. Kim JH. Necrotizing enterocolitis: The road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med.* febrero de 2014;19(1):39-44.
11. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* junio de 2021;48(2):229-50.
12. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern-Fetal Neonatal*



Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. julio de 2015;28(11):1285-90.

13. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 1 de febrero de 2017;41(1):29-35.

14. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol.* 1 de febrero de 2017;41(1):15-28.

15. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med Maywood NJ.* enero de 2020;245(2):85-95.

16. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci.* 27 de enero de 2023;24(3):2471.

17. 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. *Cir PEDIÁTRICA.* 2018;31.

18. 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):e0194352.

19. Watson SN, McElroy SJ. Potential Prenatal Origins of Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2021;50(2):431-44.

20. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(6):404-7.

21. Lee J young, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 1 de febrero de 2017;58(1):57-62.

22. 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.* octubre de 2019;54(10):2099-102.

23. Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, Holman RC, Stoll BJ. Infant and maternal risk factors related to necrotizing enterocolitis-associated infant death in the United States. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. junio de 2016;105(6):e240-246.
24. Yang CC, Tang PL, Liu PY, Huang WC, Chen YY, Wang HP, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk. *Medicine (Baltimore)*. 3 de agosto de 2018;97(31):e11739.
25. Su Y, Xu RH, Guo LY, Chen XQ, Han WX, Ma JJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:1079894.
26. Zou ZH, Liu D, Li HD, Zhu DP, 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*. 19 de marzo de 2018;17(1):9.
27. Singh R, Shah B, Allred EN, Grzybowski M, Martin CR, Leviton A, et al. The antecedents and correlates of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation among infants born before the 28th week of gestation. *J Neonatal-Perinat Med*. 19 de mayo de 2016;9(2):159-70.
28. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson and WD. *Methods in Observational Epidemiology*. Second Edition, Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 1996. 448 p. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics).
29. ACOG. *Obstet Gynecol*. enero de 2019;133(1):1-1.
30. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 21 de diciembre de 2020;17(24):9573.
31. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 10 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. 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*. septiembre de 2012;32(9):705-9.

33. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (12). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001058.pub3>
34. Breij LM, Steegers-Theunissen RPM, Briceno D, Hokken-Koelega ACS. Maternal and Fetal Determinants of Neonatal Body Composition. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):388-95.
35. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight | 10.1111/jhn.12097 . 20 de octubre de 2023. Di
36. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery<sup>1234</sup>. *Am J Clin Nutr.* 1 de septiembre de 2012;96(3):544-51.
37. Gephart SM, Underwood MA, Rosito S, Kim JH, Caplan MS. Grading the evidence to identify strategies to modify risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* agosto de 2020;88(Suppl 1):41-7.

## VIII. ANEXOS:

### a. Ficha de recolección de datos

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° Historia clínica:

<b>Variable respuesta</b>	<b>Registro</b>
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Variables de exposición</b>	<b>Registro</b>
<b>Hipertensión crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Preeclampsia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si</li><li>• No</li></ul>
<b>Diabetes gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Obesidad materna</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Sepsis materna en el III Trimestre de embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Tratamiento con antibiótico en III Trimestre de embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Prematuridad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Bajo peso al nacer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>

<b>PEG</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>RCIU</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>TORCH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>