

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
PEDIÁTRICA**

Factores de riesgo a mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. MOSQUEIRA GUILLEN KATIUZKA JULLISSA

Asesor:

Velásquez Huarcaya Vladimir

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4297-8133>

TRUJILLO – PERU

2022

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Factores de riesgo a mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Enfermedades no transmisibles

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: observacional

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Mosqueira Guillen Katiuzka Jullissa

5.2. Asesor: Dr. Vladimir Velásquez Huarcaya

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

Servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo

7. DURACION

Fecha de inicio: Mayo del 2022

Fecha de termino: Septiembre del 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La presente investigación se ha elaborado con el objetivo de determinar cuáles son los factores de riesgo para la mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III, para ello se ha diseñado un estudio de casos y controles cuya población serán aquellos neonatos con enterocolitis necrotizante atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre agosto del 2021 y febrero del 2022; para cumplir con el objetivo se revisará las historias clínicas de los recién nacidos tratados en dicho periodo de tiempo. El tamaño muestral será de 33 y 66 recién nacidos con enterocolitis necrotizante que fallecieron y sobrevivieron respectivamente. Para identificar cual variable constituye un factor de riesgo, se compararán como variable resultado a la presencia de muerte o no y en cada grupo las proporciones que se tengan serán evaluadas a través de la prueba de chi cuadrado; como medida de asociación se calculará el Odds Ratio con su respectivo IC 95%. Se llenará la hoja de recolección de datos diseñada previamente con las variables de interés. Los registros obtenidos se procesarán con el paquete estadístico SPSS V 28.0. Contaremos con el permiso del Comité de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén de Trujillo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un problema mundial que persiste como la emergencia gastrointestinal más común en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), provocando una elevada morbilidad y mortalidad en esta unidad. En Estados Unidos la incidencia alcanza cifras del 7% de los ingresos en las UCIN y en su gran mayoría son recién nacidos prematuros (1).

En Perú, la incidencia de esta patología se estima entorno al 1 a 3 por cada 1000 recién nacidos vivos y 1% a 7,7% de los recién nacidos ingresados en unidades neonatales. Por lo tanto, esta patología es de mucha importancia para las instituciones y profesionales de la salud, ya que queda la responsabilidad de contribuir a reducir la morbimortalidad de los pacientes con NEC.

En la región La Libertad se reportó que la frecuencia del neonato pretérmino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante fue del 44% en aquellos neonatos pretérminos moderados a tardíos 44% y en aquellos muy pretérminos se tuvo una proporción del 32%, por otro lado, en aquellos con bajo peso al nacer se tuvo una proporción del 44%; como se puede ver en los hospitales del MINSA de Trujillo, existe una frecuencia de enterocolitis necrotizante muy alta en el grupo de los pretérminos moderados a tardíos y con bajo peso al nacer.

Dado que existe una proporción significativa de recién nacidos prematuros, existe el riesgo de desarrollo de ECN en esta población, por otro lado, a través de estudios observacionales se han identificado algunos factores de riesgo para la ECN como la lesión de la mucosa, la colonización bacteriana y la alimentación con fórmula, sin embargo, el estudio de factores de riesgo sigue vigente, esto porque cada población de estudio tiene sus peculiaridades clínicas y epidemiológicas, además, se conoce que para el desarrollo de ECN se requiere superar un umbral de lesión y esto aparece si al menos dos de los tres elementos siguientes: isquemia intestinal, bacterias patógenas y exceso de sustrato proteico, está presentes.

A fin de mejorar el pronóstico de vida y manejo de este tipo de enfermedad neonatal, y ayudar a reconocer precozmente a los pacientes con riesgo de muerte se puede desarrollar estrategias para reducir la mortalidad asociada a la ECN, en ese sentido nos planteamos el siguiente problema de salud.

¿En neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III, existen variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos, peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) que incrementan el riesgo de muerte en aquellos recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belén de Trujillo durante enero 2019 a diciembre 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Fu Y et al, en China, se propusieron confirmar los factores de riesgo de la mortalidad asociada a la ECN, para ello realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles; se incluyeron lactantes con diagnóstico de ECN confirmado. Un total de 158 lactantes fueron analizados, 52 (32,9%) requirieron intervención quirúrgica. Según los diferentes resultados a corto plazo, se dividieron en grupo de supervivencia (131 casos) y grupo de muerte (27 casos). Hubo 74 casos en estadio Ila, 32 en estadio IIb, 20 en estadio IIIa y 32 en estadio IIIb. La tasa de mortalidad global fue del 17,1%. En esta cohorte, el análisis univariante mostró que la edad gestacional (EG), el peso al nacer (PN), la puntuación de Apgar a los 5 minutos, la leucopenia, la trombocitopenia, el valor más alto de la proteína C reactiva (PCR), la escala de evaluación abdominal de Duke (DAAS) y el rango necrótico del intestino estaban asociados a un mayor riesgo de mortalidad. En un modelo de regresión logística multivariable, la trombocitopenia siguió siendo un factor de riesgo estadísticamente significativo para la mortalidad asociada a la ECN (2).

Kordasz M et al, en Suiza, identificaron los factores de riesgo de ECN grave (estadio III de Bell) y la mortalidad en niños prematuros con ECN, se analizaron múltiples datos de 157 niños prematuros con ECN confirmada. La tasa de

mortalidad fue 17,83%. Se demostró que los scores de Apgar bajos (especialmente en 1' y 5'), la baja concentración de hemoglobina (Hb) y el alto nivel de lactato al inicio de la enfermedad y durante la enfermedad se correlacionaron con la gravedad de la NEC y la mortalidad ($P < 0,05$, respectivamente). La ECN grave se relacionó con la cardiopatía congénita (OR 2,6; IC95% 1,2-5,8; $P 0,015$) y el conducto arterioso persistente (PDA - OR 3,3; IC95% 1,6-6,9; $P 0,0012$), mientras que la muerte se relacionó con la presencia del PDA (OR 5,5; IC95% 2,3-14; $P < 0,001$) (3).

Zozaya C et al, en España, describieron las tendencias de la incidencia, el tratamiento y la mortalidad de la enterocolitis necrotizante en la última década; para ello diseñaron un estudio de cohortes multicéntrico con datos de la Red Neonatal Española. Fueron incluidos en el análisis los recién nacidos prematuros < 32 semanas de edad gestacional al nacimiento sin malformaciones congénitas mayores. Los principales resultados del estudio fueron la incidencia de enterocolitis necrotizante, la comorbilidad, la mortalidad y el tratamiento quirúrgico/no quirúrgico. Se encontró que, entre los 25 821 lactantes incluidos, la incidencia de ECN fue del 8,8% durante todo el periodo de estudio y se mantuvo estable al comparar subperiodos de 4 años. Sin embargo, más casos fueron tratados quirúrgicamente (del 48,8% en 2005-2008 al 70,2% en 2015-2017, $p < 0,001$). La mortalidad mejoró del 36,7% en el período 2005-2008 al 26,6% en 2015-2017 ($p < 0,001$). Las tasas de lactancia materna mejoraron a lo largo de los años estudiados (24,3% a 40,5%, $p < 0,001$), mientras que la edad gestacional se mantuvo invariable (28,5 semanas, $p = 0,20$). Durante el periodo de estudio se implementaron probióticos profilácticos en algunas unidades, llegando al 18,6% de las pacientes en 2015-2017 (4).

Berkhout D et al, en Holanda, identificaron los factores de riesgo independientes que contribuyen al desarrollo de la ECN en una gran cohorte multicéntrica, se incluyeron 843 recién nacidos ≤ 30 semanas de edad, y dentro de ellos a 56 casos de ECN, haciendo una incidencia en esta cohorte del 6,8%; el 21,4% de los lactantes que desarrollaron una ECN murieron antes de alcanzar la edad de 28 días. En la cohorte de casos y controles, el modelo de regresión logística

multivariada identificó al tipo de alimentación enteral y el número de días de alimentación parenteral asociadas a la ECN, mientras que la administración de antibióticos directamente después del parto se asoció con un menor riesgo de desarrollar ECN (5).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Como se ha referido, la enterocolitis necrotizante es una enfermedad que trae consigo una alta morbilidad y mortalidad en la población neonatal, sobre todo en aquellos recién nacidos prematuros; incrementando por un lado el sufrimiento para la familia y por otro, los costos en el sistema de salud. Como se ha referido también, se han identificado diferentes factores que están relacionados con la mortalidad sobre todo en aquellos casos con ECN tipo III, condición que expone a los médicos a retos significativos en sala de operaciones y en la unidad de cuidados neonatales. Seguir investigando variables asociadas a mortalidad es significativa para todo el equipo de salud que trata a estos neonatos, pero también implica avances en el campo médico para seguir tomando mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas. Pero también el beneficio de investigaciones como la nuestra tendrá impacto en la sociedad al mejorar las condiciones de salud de estos pacientes a corto, mediano y largo plazo.

5. OBJETIVOS

General:

Determinar si en neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III, existen variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos, peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) que incrementan el riesgo de muerte en aquellos recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belén de Trujillo durante enero 2019 a diciembre 2021.

Específicos:

- Identificar las características de las variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos, peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) en el grupo de recién nacidos con enterocolitis necrotizante que fallecieron.
- Conocer las características de las variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos, peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) en el grupo de recién nacidos con enterocolitis necrotizante que sobrevivieron.
- Comparar las características de las variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos, peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) en el grupo de recién nacidos con enterocolitis necrotizante que fallecieron y sobrevivieron.

6. MARCO TEÓRICO

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la principal causa de muerte por enfermedad gastrointestinal en los neonatos prematuros, y afecta entre el 5 y 12% de los neonatos nacidos con un peso muy bajo, es decir aquellos neonatos < 1500 g (6). Se ha reportado que en Estados Unidos, nacen un promedio de 10% de neonatos prematuros (antes de las 37 semanas de edad gestacional) y muchos de ellos requieren hospitalización prolongada debido a factores comórbidos por la baja edad gestacional y el peso al nacer (7).

La ECN se caracteriza por una lesión intestinal variable, desde la lesión epitelial hasta la afectación transmural y la perforación; también se caracteriza por la inflamación y, a menudo, por la invasión bacteriana. La etiopatogenia de la ECN

es compleja y multifactorial, se ha considerado como factores de riesgo a la prematuridad, la alimentación enteral, la hipoxia/isquemia intestinal, la inflamación y un microbioma anormal para el desarrollo de esta enfermedad multisistémica (8,9).

Las características de la colonización bacteriana en los recién nacidos prematuros es diferente a la de sus pares a término, esto es debido a las diferentes exposiciones a las que son sometidos estos recién nacidos, exposiciones como el tipo de parto, las vías de alimentación, antibióticos, la flora propia de las unidades de cuidados intensivos neonatales, la microbiota comensal, entre otras; todas ellas influyen en el desarrollo de una disbiosis precoz de la microbiota intestinal y por otro lado la inmadurez del sistema inmunitario del huésped parecen ser factores clave en la patogénesis de la ECN (10,11).

Para evaluar la gravedad de la ECN, en 1978 se propuso la clasificación de Bell, ella clasifica la gravedad de la ECN basándose en los signos clínicos y radiográficos y sigue siendo la herramienta más utilizada en la evaluación temprana (12). Este sistema incluye tres estadios. Los criterios del estadio I son hallazgos muy inespecíficos y pueden incluir intolerancia a la alimentación, distensión abdominal leve o ambos. Los criterios del estadio II son hallazgos radiográficos como la neumatosis intestinal, que puede ser difícil de detectar en las radiografías y los criterios para el estadio III es una víscera perforada, que puede o no estar asociada a una necrosis intestinal (13,14).

Dado que aquellos neonatos que cursan con ECN, específicamente aquellos con ECN tipo III, irán a cirugía por necrosis intestinal y perforación intestinal, tendrán complicaciones a corto y mediano plazo, dentro de las más comunes tenemos al retraso en el desarrollo neurológico, el retraso en el crecimiento, los problemas gastrointestinales, como las estenosis y las adherencias, la colestasis y el síndrome del intestino corto, con o sin fallo intestinal, que pueden ser difíciles de tratar (15–17).

7. HIPÓTESIS

En neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III, si existen variables clínicas (edad, edad gestacional al momento de nacer, APGAR al minuto y cinco minutos,

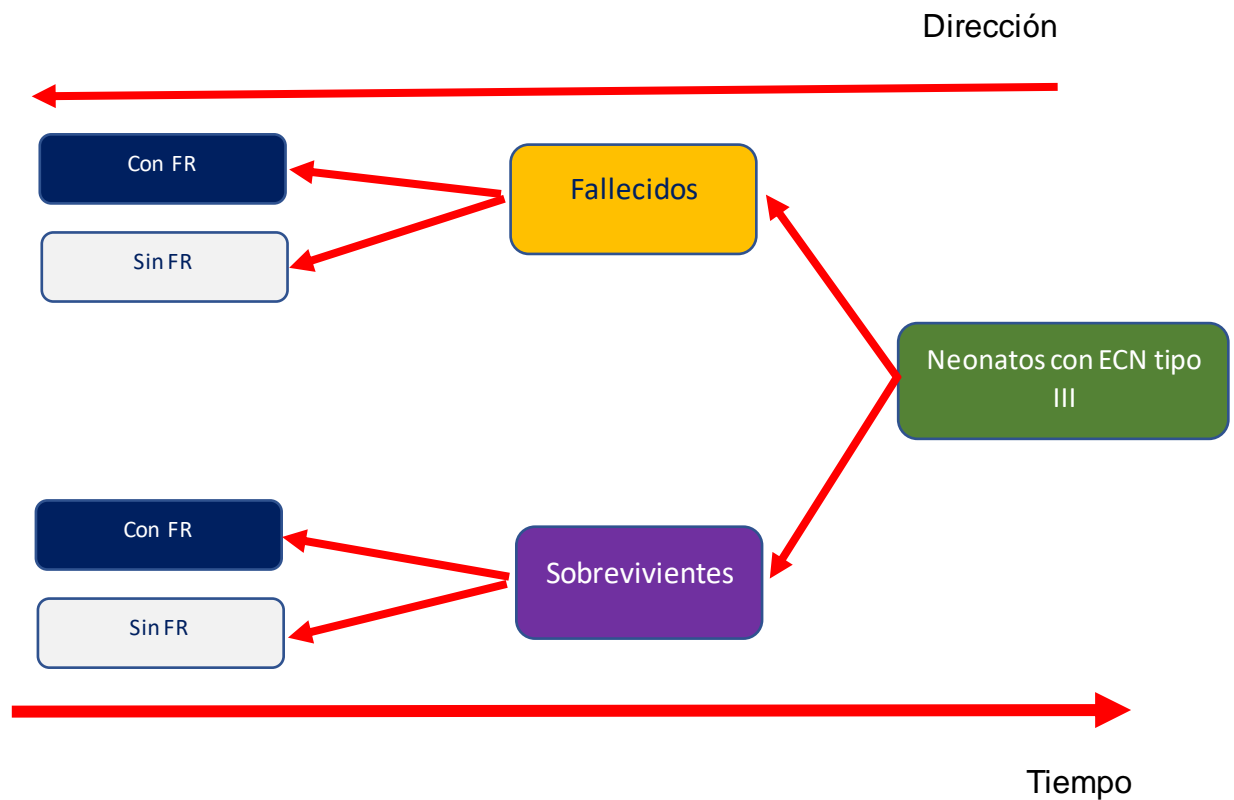
peso al nacer, edad al momento del diagnóstico y tipo de parto), de imágenes (ascitis, neumoperitoneo), de laboratorio (hemoglobina, recuento de leucocitos, plaquetas, pH, lactato) y quirúrgicas (necesidad de cirugía) que incrementan el riesgo de muerte.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio

El diseño elegido para responder la pregunta de investigación y que se ajusta a los objetivos es el de casos y controles.

Esquema del diseño:



b. Población, muestra y muestreo

Población de estudio

Los neonatos con diagnóstico de enterocolitis necrotizante tipo III que hayan sido atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Belén de Trujillo durante enero del 2019 a diciembre del 2021 que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

Para Casos

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico confirmado de enterocolitis necrotizante tipo III según los criterios de Bell y modificados por Walsh y Kliegman, que fallecieron y cuya causa directa de muerte.

Para Controles

Criterios de Inclusión:

Pacientes sobrevivientes con diagnóstico confirmado de NEC tipo III según los criterios de Bell y modificados por Walsh y Kliegman, que egresaron vivos de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Para Casos y Controles

Criterios de exclusión:

Pacientes con expedientes clínicos y radiológicos incompletos, pacientes en los que al revisar la historia clínica se concluyó otro diagnóstico y que tuvieran una edad postnatal superior a los 120 días.

Muestra:

Unidad de Análisis

La unidad de análisis es cada neonato con diagnóstico confirmado de enterocolitis necrotizante tipo III según los criterios de Bell y modificados por Walsh y Kliegman, atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del HBT durante enero del 2019 a diciembre del 2021.

Unidad de Muestreo

Es cada HC del neonato seleccionado

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles; los datos utilizados en P1 y P2 fueron tomados del trabajo realizado por Fu Y et al (2), donde encontraron una proporción de soporte respiratorio en los recién nacidos que fallecieron y sobrevivieron de 48,1% y 20,6% respectivamente.

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

- n_1 ó m_1 es el número de casos en la muestra,
- n_2 ó m_2 es el número de controles en la muestra,
- ϕ es el nº de controles por caso,
- P_1 es la proporción de casos expuestos,
- P_2 es la proporción de controles expuestos,
- P_1 y P_2 se relacionan con OR del modo siguiente:

$$P_1 = \frac{OR P_2}{(1 - P_2) + OR P_2}, P_2 = \frac{P_1}{OR(1 - P_1) + P_1}.$$

$Z_{1-\alpha/2}$ = Coeficiente de confiabilidad = 1,96

$Z_{1-\beta}$ = Coeficiente asociado a la potencia de prueba = 0,84

$\Phi = 2$

$P_1 = 48,1\%$ de soporte respiratorio en el grupo de fallecidos **(2)**

$P_2 = 20,6\%$ de soporte respiratorio en el grupo de sobrevivientes **(2)**

Reemplazando se tiene:

Número de casos = 33 y número de controles = 66

c. Definición operacional de variables

Variables y escala de medición.

Variable	Tipo	Escala	Indicador	Índice
Resultado (Dependiente)				
Muerte	Catórica	Nominal	Ausencia de signos vitales	Sí/No
Exposición (Independiente)				
Edad actual	Cuantitativa	De razón	Fecha nacimiento	días
EG al momento de nacer	Cuantitativa	De razón	FUR	semanas

APGAR al minuto	Cuantitativa	De razón	<, > 7	Sí/No
APGAR a los 5 minutos	Cuantitativa	De razón	<, > 7	Sí/No
Peso al nacer	Cuantitativa	De razón	<, > 2500 g	Sí/No
Edad al momento del Dx/ECN	Cuantitativa	De razón	Fecha nacimiento	Días
Tipo de parto	Cualitativa	Nominal	Vaginal/Cesárea	Sí/No
Hb	Cuantitativa	De razón		g/dL
Recuento de leucocitos	Cuantitativa	De razón	L > 12 000 mil	u
Recuento de plaquetas	Cuantitativa	De razón	P < 120 mil	u
pH	Cuantitativa	De razón	Reporte laborator	u
Lactato	Cuantitativa	De razón	Reporte laborator	u
Hallazgos Rx típicos	Cualitativa	Nominal	Reporte laborator	Sí/No
Cirugía de la ECN	Cualitativa	Nominal	Reporte laborator Reporte laborator Ascitis/Neumoper Reporte Qx	Sí/No

Definición operacional

Enterocolitis necrotizante tipo III

Para determinar los integrantes de la muestra de estudio, se tomarán todos aquellos recién nacidos que cumplan los criterios de Criterio de Bell modificado según Walsh y Kliegman (18).

A	B	C	D
Estadio	Hallazgos clínicos	Hallazgos radiográficos	Hallazgos gastrointestinales
Ia	Apnea y bradicardia, inestabilidad de la temperatura	Dilatación normal o intestinal, íleo leve	Residuos gástricos, emesis, distensión abdominal leve

Ib	Igual que el anterior	Igual que el anterior	Sangre roja brillante por el recto
Ila	Igual que el anterior	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis	Heces con mucha sangre, distensión abdominal prominente, ausencia de ruidos intestinales
Ilb	Acidosis metabólica leve y trombocitopenia leve	Neumatosis generalizada, ascitis, gas portal-venoso	Edema de la pared abdominal con asas palpables y sensibilidad
Illa	Acidosis mixta, oliguria, hipotensión, coagulopatía	Ascitis definitiva, sin aire libre	Peritonitis generalizada, edema de la pared abdominal, eritema e induración
IIIb	Shock, deterioro de los valores de laboratorio y de los signos vitales	Neumoperitoneo	Igual que la fase IIIA

d. Procedimientos y Técnicas

Luego de cumplir con todos los trámites administrativos y éticos, pediremos los permisos correspondientes al Hospital Belén, cuando se haya cumplido todos estos aspectos, iniciaremos la ejecución de la investigación.

La población de estudio son los neonatos atendidos en la UCI neonatal del Hospital Belén de Trujillo durante enero del 2019 a diciembre del 2021, en ese sentido se solicitará a la oficina de Estadística que nos brinde la lista de todos los recién nacidos con el diagnóstico de ECN en el periodo de estudio establecido. Con esa lista se procederá a solicitar las historias clínicas respectivas con la finalidad de identificar aquellos que tuvieron el diagnóstico confirmado de ECN tipo III, los que representarán nuestra población final. De ella se identificarán los que fallecieron y sobrevivieron, que permitirán conformar los casos y controles.

Adicionalmente, de cada historia clínica se obtendrán las variables sociodemográficas, clínicas, de imágenes, laboratorio y quirúrgicas, todas esas variables se colocarán en una ficha de recolección de datos (anexo 1).

Se obtendrán los datos de las variables de estudio contenidas en la hoja de registro de datos elaborada por la autora (Anexo 1), de acuerdo a los objetivos e hipótesis propuesta

Una vez que se haya cumplido con el tamaño de la muestra de los casos y controles, se elaborará la base de datos respectiva, la que permitirá iniciar el procesamiento estadístico.

e. Plan de análisis de datos

Los datos de la hoja de registro serán procesados empleando el programa SPSS V.28 previa elaboración de la base de datos en el programa EXCEL

Estadística Descriptiva.

Los resultados serán presentados en cuadros estadísticos de doble entrada conteniendo en las columnas la presencia o ausencia de muerte.

Para las variables cuantitativas se obtendrá su respectiva media con sus correspondientes desviaciones estándar, salvo que no haya una distribución normal, en tal caso se utilizará la mediana con su rango intercuartílico.

Asimismo, para las variables cualitativas se obtendrán datos de distribución de frecuencias y proporciones.

Estadística Inferencial.

Para la estadística inferencial, se aplicará tanto chi cuadrado como t student o la U de Mann Whitney para variables cualitativas y cuantitativas respectivamente; un valor de $p < 0,05$ será considerado significativo. Como estamos planteando un diseño de casos y controles, un análisis de regresión logística será realizado para identificar si las variables consideradas en el estudio representan factores de riesgo independientemente asociadas a la muerte en recién nacidos con ECN tipo III; el OR crudo y ajustado serán calculados con su respectivo IC 95%.

f. Aspectos éticos

Para el presente proyecto de investigación, se tendrá en cuenta los criterios de una buena conducta en investigación y para ello consideramos adherirnos a los principios de la Declaración Internacional de Helsinki y de CIOMS (19).

También utilizaremos como guía para el desarrollo de la presente investigación a los códigos de ética de nuestro país, es decir el Código de Ética y Deontología del CMP. Dado que es un estudio observacional no se requiere consentimiento informado, sin embargo, la confidencialidad será una norma en el desarrollo del presente trabajo.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	TIEMPO ETAPAS	2022				
		MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
1	Elaboración del proyecto					
2	Presentación del proyecto					
3	Revisión bibliográfica					
4	Aprobación del proyecto					
5	Recolección de datos					
6	Procesamiento de datos					
7	Análisis e interpretación de datos					
8	Elaboración del informe					
9	Presentación del informe					
10	Sustentación					

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	3	2.00	6.00
1.4.4.002	Perforador	1	4.00	4.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	845.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):344.
2. Fu Y, Ju R, Yue G, Xiao T, Zhang X, Gao S, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis associated mortality. *Pediatric Medicine [Internet]*. 20 de mayo de 2020 [citado 11 de junio de 2022];3(0). Disponible en: <https://pm.amegroups.com/article/view/5101>
3. Kordasz M, Racine M, Szavay P, Lehner M, Krebs T, Luckert C, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(3):933-9.
4. Zozaya C, García González I, Avila-Alvarez A, Oikonomopoulou N, Sánchez Tamayo T, Salguero E, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2020;8:188.
5. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP, Cossey V, van Goudoever JB, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*. 2018;114(3):277-84.
6. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(2):85-95.
7. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2018;67(8):1-50.
8. Nair J, Lakshminrusimha S. Role of NO and other vascular mediators in the etiopathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2019;11(1):9-28.
9. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(1):11-8.
10. Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:25-36.
11. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J*

Pediatr Surg. 2019;54(3):405-12.

12. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-107.
13. Lueschow SR, Boly TJ, Jasper E, Patel RM, McElroy SJ. A critical evaluation of current definitions of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2022;91(3):590-7.
14. C B, T S, K C, N M. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition [Internet]*. marzo de 2018 [citado 11 de junio de 2022];103(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317459/>
15. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):115-24.
16. Federici S, De Biagi L. Long Term Outcome of Infants with NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):111-4.
17. Allendorf A, Dewitz R, Weber J, Bakthiar S, Schloesser R, Rolle U. Necrotizing enterocolitis as a prognostic factor for the neurodevelopmental outcome of preterm infants - match control study after 2years. *J Pediatr Surg*. 2018;53(8):1573-7.
18. Modified Bell's criteria according to Walsh and Kliegman. [Internet]. *PLOS ONE*; 2015 [citado 11 de junio de 2022]. Disponible en: https://plos.figshare.com/articles/dataset/_Modified_Bell_8217_s_criteria_according_to_Walsh_and_Kliegman_/954200/1
19. Ballantyne A, Eriksson S. Research ethics revised: The new CIOMS guidelines and the World Medical Association Declaration of Helsinki in context. *Bioethics*. 2019;33(3):310-1.

12. ANEXOS

ANEXO N° 1

Factores de riesgo a mortalidad en neonatos con enterocolitis necrotizante tipo III

Casos : (Fallecidos)

Controles : (Sobrevivientes)

1. Edad actual: días
2. EG al momento de nacer:semanas
3. APGAR al minuto:
4. APGAR a los 5 minutos:
5. Peso al nacer: gramos
6. Edad al momento del diagnóstico de ECN: días
7. Tipo de parto: (Vaginal) (Cesárea)
8. Hb:..... g/dL
9. Recuento de leucocitos:
10. Recuento de plaquetas:
11. pH:
12. Lactato:
13. Hallazgos Rx típicos: (Ascitis) (Neumoperitoneo)
14. Cirugía de la ECN: (SI) (NO)