



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros, Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018

Risk factors associated with necrotizing enterocolitis in very premature newborns, Victor Lazarte Echegaray Hospital, 2013-2018

Victor Andres Sánchez-Reyna¹, Luz Herlinda Cisneros-Infantas²

1. Médico Pediatra Neonatólogo, Magister en medicina con mención en Pediatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Docente del Departamento Académico de Pediatría Universidad Nacional de Trujillo. 2. Médico Pediatra Neonatólogo, Dr. En Educación, Hospital Belén de Trujillo, Docente Universidad Particular Antenor Orrego.

Correspondencia.

Victor Andrés Sanchez Reyna

Calle Flor de la Canela 837. Dto.
301, Urbanización Palmeras del
Golf, Víctor Larco, Trujillo.

Email: vasr0321@hotmail.com

Recibido: 17/09/20

Aceptado: 21/11/20

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrotizante es la emergencia abdominal quirúrgica más frecuente en los recién nacidos prematuros, con una tasa de mortalidad elevada. Existen factores asociados a ésta, como el uso de surfactante pulmonar, edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto, administración de Citrato de Cafeína y presión positiva continua entre otros.

Objetivos: Determinar los factores asociados a enterocolitis necrotizante en neonatos muy prematuros del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante los años 2013-2018.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico de casos y controles. Se revisaron 225 historias clínicas de neonatos bajo criterios de selección. En el análisis se utilizó regresión logística.

Resultados: Los que tuvieron enterocolitis necrotizante (ENC) tuvieron de edad 29 semanas con RI: 28-32 y peso al nacer de 1524 con RI: 1205-1996. El 21.14% (n=26) de los que se usó el Surfactante Pulmonar tuvo ENC, y de la misma forma el 32.95% (n=57) y 33.51% (n=64) de los que tuvieron uso de Citrato de Cafeína y CPAP. Los que tuvieron parto por cesárea y por vía vaginal, el 32.97% (n=61) y 37.5% (n=15) tuvieron ENC. En el análisis bivariado, el Uso de surfactante fue significativo (ORc: 0.43, IC: 0.29-0.64 y p=0.0001).

Conclusiones: De forma independiente, el uso de surfactante pulmonar fue el único factor asociado a ENC, siendo éste un factor protector.

Palabras clave: Surfactante, Enterocolitis, prematuros.

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis is the most frequent surgical emergency with a high mortality rate. There are factors associated with this, for example the use of Pulmonary Surfactant, age, birth weight, type of delivery, the administration of coffee citrate and continuous positive pressure.

Objectives: To determine the factors associated with necrotizing enterocolitis in moderate preterm neonates of the Lazarte Hospital 2013-2018.

Materials and methods: Observational, analytical study of cases and controls. We reviewed 225 clinical histories of neonates under selection criteria. In the analysis, logistic regression was used.

Results: Those who had necrotizing enterocolitis (ENC) had 29 weeks of age with RI: 28-32 and birth weight of 1524 with RI: 1205-1996. The 21.14% (n=26) of those who used the Pulmonary Surfactant had ENC, and in the same way 32.95% (n=57) and 33.51% (n=64) of those who had use of Caffeine Citrate and CPAP. For the type of delivery, from cesarean and vaginal way, 32.97% (n=61) and 37.5% (n=15) had ENC. In the bivariate analysis, the use of pulmonary surfactant was significant (ORc: 0.43, CI: 0.29-0.64, p=0.0001).

Conclusions: Independently, only the use of surfactant was associated with ENC, being the use of surfactant a protective factor.

Key words: Surfactant, Enterocolitis, premature.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, datos de la OMS indican que “1 de cada 10 recién nacidos es prematuro”¹, teniendo este grupo anualmente más de un millón de fallecidos y múltiples comorbilidades que en suma “constituyen la principal causa de mortalidad en los niños menores a 5 años a corto plazo”¹ y numerosas secuelas físico-mentales que condicionaran la vida del paciente en sus diferentes ámbitos de desarrollo¹.

La definición de prematuro según la OMS es “aquel recién nacido vivo menor a 37 semanas, o con más de 22 semanas o 500g”². La Academia Americana de Pediatría establece la prematuridad como “recién nacido con menos de 38 semanas”³. Los recién nacidos pretérmino presentan tasas de morbilidades más altas en comparación a los nacidos a términos y esto está relacionado directamente con el grado de maduración orgánica⁴.

En referencia a las morbilidades a la que están expuestos los prematuros, la patología más prevalente está relacionada con la inmadurez-hipoxia y la consecuente adaptación respiratoria ineficiente al nuevo entorno. Es preciso resaltar, además, que “la inmadurez neurológica central aunada con la musculatura respiratoria débil, la inadecuada síntesis de surfactante y el engrosamiento membranoso alvéolo capilar afectan drásticamente al prematuro”⁵.

La “sustancia tensoactiva es elaborada por las células neumocitos tipo II y se conforma por lipoproteínas como el dipalmitoilfosfatidicolina y proteínas surfactantes de tipo A,B,C y D es el Surfactante”⁽⁶⁾ Si bien su tarea principal es disminuir la tensión superficial, cumpliendo un rol antiinflamatorio por “inhibición de interleuquinas y FNT alfa”⁷.

Las patologías neumológicas del recién nacido afectan el equilibrio producido por el surfactante en la tensión superficial. Frente a ello, se ha implementado la terapia del uso del surfactante exógeno con claros efectos en la restitución funcional disminuyendo la morbilidad y mortalidad⁸. Un claro ejemplo de esto es su beneficio en otras patologías pulmonares tales como en el síndrome de aspiración meconial donde el uso del lavado con surfactante diluido en modelos animales ha demostrado su efectividad⁹.

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las emergencias gastrointestinales más comunes en el recién nacido, caracterizada por necrosis isquémica de la mucosa intestinal, invasión de organismos

entéricos formadores de gas y disección gaseosa en la pared intestinal y el sistema venoso portal.¹⁰ Ésta patología es la emergencia quirúrgica más frecuente en los recién nacidos prematuros, y afecta aproximadamente al 7% de los recién nacidos de menos de 1500g. Entre los factores de riesgo descritos universalmente se encuentran la prematuridad, colonización microbiana aberrante y falta de alimentación de leche materna.¹¹

Se reporta una incidencia de ECN de 5 al 15% y es inversamente proporcional a la edad y al peso de nacimiento. “La mayoría de casos de NEC son en menores de 32 semanas, y ocurre en 11 a 15% de los neonatos menores de 1,000 gramos y en el 4 al 5% de aquéllos entre 1,001 y 1,500 gramos. Existen múltiples investigaciones que reportan la incidencia presentada de ECN varía según las características sociales, económicas, políticas de la población, y sus prácticas nutricionales”.¹²

¹³

En relación a ella, 6 ensayos controlados aleatorios acerca de la administración profiláctica de extracto de surfactante de origen animal en 1,003 neonatos, informaron sobre la incidencia de ECN. En ninguno de estos ensayos se determinó la reducción significativa en la incidencia de la ECN asociado con el uso profiláctico¹⁴.

Canpolat y cols. realizaron un estudio experimental para determinar el efecto protector del surfactante en células intestinales de ratas inducidas a ECN por hipoxia, concluyendo que la administración enteral de surfactante no modifica el daño patológico, pero sí reduce niveles de MDA y eleva la actividad enzimática de SOD y GSH.¹⁵

La revisión sistemática de Seger y Soll estudió el uso de surfactantes bovino, preparado bovino modificado y preparado de surf de líquido amniótico humano y su riesgo de NEC. En general, no se demostró ningún efecto sobre el riesgo de NEC (RR típico 1.13, IC 95% 0.70, 1.82) en ningún caso.¹⁶

En otra revisión sistemática, 5 estudios informaron sobre el riesgo de NEC, con resultados no concluyentes respecto a la relación a la administración de surfactante profiláctica y terapéutica y la incidencia de NEC en recién nacidos pretérmino.¹⁷

En un estudio experimental, Quintanilla y cols. utilizaron la proteína surfactante pulmonar (SP-A) en crías de ratas recién nacidas a las cuales se le

indujeron NEC de manera experimental. En relación a la administración oral de SP-A a ratas con fórmula diaria expuestas a hipoxia (FS) se describió la reducción significativa en el número de ratas con NEC (16%) en comparación con el grupo FH (P = 0.021). Se concluyó que el tratamiento con SPA redujo significativamente la mortalidad y la evaluación de NEC, además de disminuir las citocinas proinflamatorias y el TLR-4 intestinal.¹⁸

Por lo anteriormente expuesto, se propone la siguiente pregunta de investigación: ¿Existen factores asociados a la enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuro, ¿Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud, 2013 - 2018?

Justificación del estudio

Considerando la mortalidad asociada con la NEC neonatal y su probable relación inversamente proporcional entre el grado de prematuridad del neonato y el riesgo de contraer esta patología, se hace necesaria la investigación con nuevos tratamientos que puedan reducir su incidencia. A diferencia de la literatura disponible y expuesta previamente, el presente estudio se realizará en recién nacidos prematuros clasificados como muy prematuros siendo esta categoría de prematuros definida por la OMS como *aquellos prematuros entre 28 a 32 semanas*¹.

La utilización del surfactante en recién nacidos prematuros es un tratamiento que se realiza en los servicios de Neonatología de los hospitales de nuestro país. El ser un procedimiento con amplia difusión, de aplicación relativamente sencilla y el haber encontrado estudios donde se le relaciona con la reducción de incidencia de enfermedades derivadas de la prematuridad, como displasia

broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad; hace factible la investigación en este tema. A pesar que se estudia también la relación entre sexo, edad gestacional, peso al nacer, y tipo de parto, los cuales son factores estudiados previamente en otras investigaciones y de la cual se dispone de evidencia en su interacción, este estudio incluirá factores no explorados previamente por los autores en la literatura nacional e internacional como el uso de citrato y el de CPAP. La generación de evidencia preliminar con estos factores permitirá generar estudios con un mayor nivel de evidencia que evidencien el costo-beneficio del uso de éstos en el recién nacido prematuro.

Metodología

Diseño del estudio

TIPO DE ESTUDIO

Analítico, observacional, de casos y controles retrospectivo.

DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES

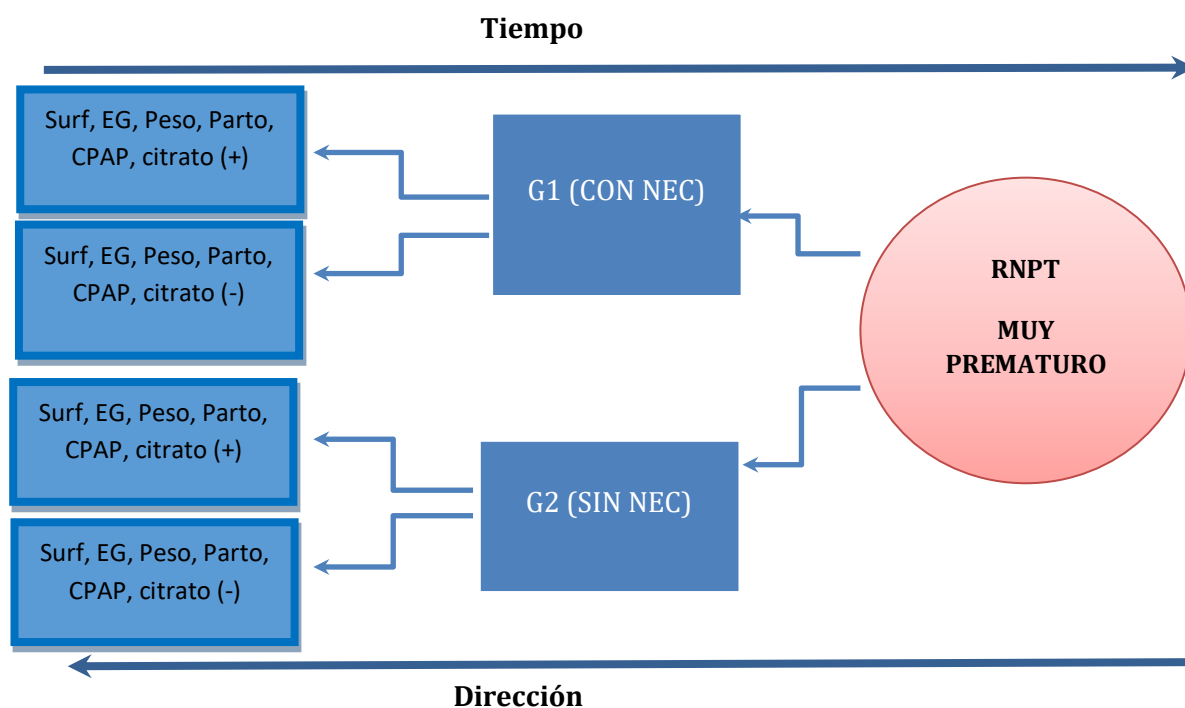
P	NR	G1	01
		G2	01

P: Población

NR: No randomización

G1: RN muy prematuros con diagnóstico de NEC

G2: RN muy prematuros sin diagnóstico de NEC



O1: Surfactante pulmonar, Peso al nacer, Edad Gestacional, Tipo de Parto, Citrato, CPAP

Población

Estuvo constituida por todos los recién nacidos muy prematuros hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray EsSalud, 2013 - 2018 que cumplan con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Casos)

- ✓ Historias clínicas de recién nacidos muy prematuros (entre 28 a 32 semanas) alimentados con leche materna, con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante sustentado por la evaluación del especialista.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Controles)

- ✓ Historias clínicas de recién nacidos muy prematuros (entre 28 a 32 semanas) alimentados con leche materna, sin diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

- ✓ Recién nacidos alimentados con fórmula láctea.

- ✓ Historias Clínicas y/o formatos de registro de recién nacidos con asfixia perinatal, presenten poliglobulia, persistencia del conducto arterioso, malformaciones congénitas intestinales, trastornos de la coagulación, recibido exanguinotransfusión, diagnóstico de shock de diferente etiología.

- ✓ Historias Clínicas y/o formatos de registro de recién nacidos muy prematuros que se encuentren con datos incompletos con respecto a las variables en estudio.

- ✓ Historias Clínicas de recién nacidos muy prematuros que nacieron en otro hospital y fueron derivados y hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray EsSalud 2013 - 2018.

Muestra

Unidad de análisis

Estuvo constituida por la historia clínica de cada recién nacido muy prematuro hospitalizado en el

servicio de Neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud, 2013 - 2018.

Procedimientos y técnicas

Se solicitó la revisión del proyecto de investigación al Comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial de la Libertad Essalud, para la autorización de la revisión de historias clínicas del archivo de la Oficina de Admisión y Registros Médicos. Se acudió al sistema informático, a los libros de registro de ingreso y egresos de UCI y UCIN, programa en Excel del registro de altas del servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray para obtener la base de datos concernientes a los recién nacidos muy prematuros al nacer hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray EsSalud 2013 - 2018 para seleccionar las historias clínicas. Del total de pacientes hospitalizados, se seleccionó la muestra de 225 historias clínicas por muestreo aleatorio simple (76 casos y 149 controles para el factor surfactante natural exógeno). Luego se procedió a la toma de datos de interés mediante una ficha de recolección de datos. (ANEXO N° 01) Con la información de las hojas de recolección de datos se elaboró la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis correspondiente.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó teniendo en cuenta los artículos 63, 94 y 95 del código de ética del colegio médico del Perú.²³ Los datos recolectados solo serán utilizados para el presente estudio, sin considerar el nombre de ningún participante en la publicación del estudio y se mantendrá con absoluta confidencialidad, siendo usados con fines productivos. Fue aprobado primero por el Comité de Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y luego por el comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Plan de análisis

El registro de datos se registró en las correspondientes hojas de recolección que se procesó utilizando una hoja de cálculo de Microsoft Excel, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de

relevancia.

El registro de los datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 20.3, los que luego se presentaron en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron los datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas, las cuales se presentan en tablas y gráficos correspondientes.

Estadística Analítica:

Respecto al análisis bivariado, se utilizaron pruebas estadísticas según el tipo de variable cuantitativa o cualitativa. Para variables cuantitativas al tener distribución no normal fueron analizadas con la prueba de U de Mann Whitney (dist. No normal). Para variables cualitativas se evaluó el 25% de los valores esperados según sean mayores o iguales a 5: si son mayores de 5 se utilizó la prueba de Chi cuadrado y si son menores de 5 la prueba exacta de Fisher. Aquellos que resulten significativos fueron evaluados mediante regresiones logísticas. Respecto al análisis multivariado, las variables significativas en el bivariado fueron analizadas mediante modelos de predicción denominados modelos lineales generalizados con función logística. Como estadígrafo se utilizó el Odds Ratio (OR) con un valor $p < 0.05$ significativo e intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se contó con 225 historias clínicas de neonatos muy prematuros. La edad gestacional de los que tuvieron Enterocolitis Necrotizante (ECN) fue de 29 semanas con un rango intercuartílico (RI) de 28 a 32 semanas y su peso al nacer tuvo una mediana de 1524 gramos con RI de 1205 a 1996g. En referencia a los recién nacidos muy prematuros que tuvieron ECN, el 33.83% (n=45) fue de sexo masculino, al 21.14% (n=26) les aplicó Surfactante Pulmonar, el 37.5% (n=15) nació de parto de tipo vaginal, el 32.97% (n=61) nació parto por cesárea. El 32.95% (n=57) recibió Citrato de Cafeína y el 33.51% (n=64) requirieron uso de CPAP. Para estudiar las diferencias entre categorías y establecer que éstas se deben al azar, se utilizaron pruebas estadísticas de tipo U de Mann Whitney para comparar las

medianas de las variables Cuantitativas y pruebas de Chi cuadrado según los valores esperados calculados en las variables cualitativas, todo con un

nivel de significancia $p < 0.05$. Se obtuvo que el uso de surfactante tuvo un p significativo por lo cual será analizado en el bivariado. Ver tabla 1.

Tabla 1. Características de la Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos Muy Prematuros.

	Enterocolitis necrotizante		p
	No	Si	
Sexo			0.983
<i>Femenino</i>	61 (66.30)	31 (33.70)	
<i>Masculino</i>	88 (66.17)	45 (33.83)	
Edad gestacional	30 RI:28-32	29 RI:28-32	0.1482
Peso al nacer	1506 RI:1100-1984	1524 RI: 1205-1996	0.2751
Uso de surfactante			0.001
<i>No</i>	52(50.98)	50 (49.02)	
<i>Si</i>	97 (78.86)	26 (21.14)	
Tipo de Parto			0.583
Cesárea	124 (67.03)	61 (32.97)	
Vaginal	25 (62.5)	15 (37.5)	
Uso de citrato			0.631
<i>No</i>	33 (63.46)	19 (36.54)	
<i>Si</i>	116 (67.05)	57 (32.95)	
Uso de CPAP			0.839
<i>No</i>	22 (64.71)	12 (35.29)	
<i>Si</i>	127 (66.49)	64 (33.51)	

Para el análisis bivariado se utilizó la regresión logística encontrándose los siguientes resultados: aquellos que utilizaron Surfactante Pulmonar tuvieron 0.43 (IC: 0.29-0.64; $p=0.0001$) chances de tener Enterocolitis Necrotizante que los que no lo usaron. Es importante resaltar que debido a que las

demás variables de ajuste no tuvieron el nivel de significancia requerido ($p > 0.05$) no podrán ser analizadas de forma bivariada ni tampoco para realizar el ajuste teórico en un probable modelo multivariado. Ver tabla 2.

Tabla 2. Análisis bivariado de la Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos Muy Prematuros.

	Enterocolitis necrotizante		
	Orc	IC	p
Uso de surfactante	0.43	0.29-0.64	0.0001

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que los recién nacidos muy prematuros que tuvieron enterocolitis necrotizante (ECN) tuvieron las siguientes características: la edad gestacional promedio fue de 29 semanas con RI: 28-32 semanas y un peso de 1524 gramos, con RI:1205-1996 gramos. En la literatura se reportan datos que apoyan este hallazgo, puesto que existe una relación inversamente proporcional de la edad gestacional y el peso al nacer con la incidencia de esta enfermedad, sobre todo en recién nacidos con ECN que tienen menos de 32 semanas de edad gestacional y en un 4-5% de recién nacidos que tienen un peso entre 1000 y 1500 gramos¹²⁻¹³. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre dichas variables. Se reporta ECN en el 32.97% (n=61) de los recién nacidos muy prematuros que nacieron de parto por cesárea y en el 37.5% (n=15) de los de parto vaginal; también se reporta ECN en los recién nacidos muy prematuros en los que se les administró Citrato de Cafeína con el 32.95% (n=57), y el 33.51% (n=64) de los recién nacidos que se les colocó CPAP; ninguno de los descritos previamente tuvo significancia estadística. Respecto al sexo, la frecuencia de ECN en el sexo masculino fue de 61.64% (n=45) y en el sexo femenino de 39.24% (n=31), sin embargo, no se encontró significancia estadística en dicho hallazgo lo cual es similar a lo reportado por Estrany et col. quienes no encontraron significancia estadística con el sexo, e inclusive reportaron mayor frecuencia de ECN en el sexo femenino²⁶.

En cuanto a la asociación entre el uso de surfactante pulmonar y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa de tipo factor protector, debido a que el ODDS RATIO es de 0,43 con un (IC:0.29-0.64 con p=0.0001) en aquellos

en los que se administró Surfactante Pulmonar Exógeno.

Es importante mencionar que los resultados con respecto a este tema en literatura son diversos, por ejemplo, es contrario a lo hallado por Soll y cols., cuyo estudio incluyó 6 ECA y en ningún ensayo clínico se observó una reducción significativa en la incidencia de enterocolitis necrotizante asociado como uso profiláctico de surfactante.

En la revisión sistemática de Seger y cols, que incluyó 8 estudios comparativos en los que se usó el extracto de surfactante bovino, bovino modificado de líquido amniótico humano y evalúan el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante; mostró que el surfactante pulmonar no tuvo ningún efecto sobre el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.

El metanálisis de Bahadue y cols., que tuvo cinco estudios informaron sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino a los que se les administró surfactante profiláctico y a los que se administró surfactante como tratamiento, no se encontró diferencia significativa [(riesgo relativo típico 1,01; IC del 95%: 0,73; 1,40; diferencia de riesgo típica 0,00; IC del 95%: -0,02; 0,02)].

Por último, existen 2 estudios que se acercan más a los resultados obtenidos, que son los realizados por Quintanilla y Campolat, pero ambos en modelos experimentales en ratas. Campolat y cols., evaluó el efecto protector del surfactante en células intestinales con ECN, hallando que el daño histopatológico era igual que en el grupo control, pero sí había reducción en los niveles de MDA y eleva la actividad de SOD y GSH.

El presente trabajo puede ser el punto de partida para realizar trabajos experimentales que puedan o no demostrar esta asociación.

CONCLUSIÓN

El uso de surfactante pulmonar fue un FACTOR PROTECTOR, en este estudio, para Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos muy prematuros por tener un ODDS RATIO de 0.43.

RECOMENDACIONES

El siguiente estudio de tipo caso control corresponde a un nivel de evidencia inicial en el tema del uso de surfactante pulmonar en la enterocolitis necrotizante. Si bien en modelos experimentales con ratones se han logrado resultados importantes a favor de su función protectora, en la literatura los estudios en el tema son escasos principalmente porque el uso de surfactante en muchos casos está ligado a patologías respiratorias. Se recomienda el trabajo con expertos para el diseño de modelos de investigación adecuados para evaluar esta asociación.

Como todo estudio de caso-control, el sesgo de información a partir de la revisión de historias clínicas está presente. Por lo que se recomienda también que en futuras investigaciones se elabore a nivel institucional una base de datos para la recolección de esta información sobre enterocolitis y uso de surfactante.

Otra consideración a tomar en cuenta es el tipo de Surfactante exógeno utilizado. Se recomienda la elaboración de estudios multicéntricos donde se compare el tipo de surfactante exógeno utilizado puesto que en diferentes instituciones a nivel nacional se utilizan ciertas marcas en particular que varían en su composición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, March of dimes, Save the children and the partnership for maternal, newborn and child health. Born too soon: the global action report on preterm birth. Publicación de World Health Organization. 2012. Extraído el 20 de Febrero del 2016 de: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. OMS: Nota descriptiva. 2015. Extraído el 22 de Febrero del 2016 de: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
3. American Academy of Pediatrics. Comité on fetus and newborn: Levels of neonatal care. Pediatrics. 2004; 114: 1341-7

4. Eichenwald, E., Stark, A. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med. 2008; 358: 1700-11.
5. Rellan, S., García, C., y Aragón, M. El recién nacido prematuro. En: Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría. 2008: 68 – 70. Extraído el 24 de Febrero del 2016 de: www.aeped.es/protocolos/
6. Castillo F, Fernández E, Gutiérrez A, Moreno J, Bustos G, Gresa M. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido III. Surfactante y óxido nítrico. An Pediatr (Barc). 2015;83(5):354.
7. Goldsmith, Jay, Karotkin, Edgar: Ventilación Asistida Neonatal, Terapia con surfactante exógeno para condiciones diferentes de la membrana hialina, 2006, 4ª edición, Pennsylvania, Saunders company, (pp 499).
8. M.C. Kent Gladys-Novelo, et al. Uso de surfactante exógeno en el síndrome de aspiración de meconio severo. Rev Sanid Milit Mex 2006; 60(1) Ene.-Feb: 28- 35 online: <http://new.medigraphic.com>
9. Dargaville, Peter, Mills, John F. et al. Therapeutic Lung Lavage in the Piglet Model of Meconium Aspiration Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Aug 2003; 168:456-463.
10. Neu J, Walker A. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 2011; 364: 255-264.
11. Coggins S, Wynn J, Weitkamp J. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2015; 42(1): 133–15
12. Gasque J. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr 2015; 82(5); 175-185
13. Pamm M, Cope J, Tarr P, Warner B, Morrow A, Mai V, Etal. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. PUBMED. 2017.5(31):3-15
14. Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000511. DOI: 10.1002/14651858.CD000511.
15. Canpolat F, Yurdakök M, Ersin S. Effects of Enterally Administered Surfactant in a Rat Model of Necrotizing Enterocolitis. Neonatology. 2012;102(1):53-58.
16. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836.
17. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.
18. Quintanilla H, Liu Y, Fatheree N, Atkins C, Hashmi S, Floros J et al. Oral Administration of Surfactant Protein-A Reduces Pathology in an Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015;60(5):613-620.
19. Boo NY, Cheah I. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. Singapore Med J 2012; 53(12).
20. Jiménez J, Castellanos K. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. Rev Mex Pediatr 2009; 76(5):pp 231-236

21. Demestre X, Raspall F. Enterocolitis necrosante. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Barcelona: Asociación Española de Pediatría; 2018. p. 405-410.
22. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica: Recién nacido prematuro. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2015.
23. Lobelo García R.A., "Ventilación mecánica no invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos" (versión electrónica en formato PDF), *Universitas médica* 2002, 43 (1): 36-40. Consultado el 26 de diciembre de 2015.
24. Muiños SC, Briceño VS, González GC, Medrano EY, Carrocera LF, Martínez PIB, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. julio de 2015 [citado 15 de febrero de 2019];29(3):106-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0187533715000357>
25. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima, 2007.
26. Estrany XC, Ruiz ME, Solsona JO, Terrén CA, Aloy JF, Calderon EM, et al. Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante. *An Esp Pediatr*. 1996;45:398-402

Citar como: Sánchez-Reyna VA, Cisneros-Infantas LH. . Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros, Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, 2013-2018. *Rev méd Trujillo* 2020;15(4):170-8