

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

**“Uso de pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana en los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde año del 2013-2014”**

**AUTOR:**

**Dra. Lissette Abigail Navarrete Muñoz**

**DIRECTOR:**

**Dra. Cecilia Massache Young**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

**2015**





**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Dra. Lissette Abigail Navarrete Muñoz**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en PEDIATRÍA.

Guayaquil, a los 26 días del mes de Junio año 2015

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:**

---

Dra. Cecilia Massache Young

**DIRECTOR DEL PROGRAMA:**

---

Dra Linna Vines



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:**

**YO, Lissette Abigail Navarrete Muñoz**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de investigación “**Uso de pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana en los neonatos pretérmino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde año del 2013-2014**” previa a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 26 días del mes de Junio año 2015

**EL AUTOR:**

---

Dra. Lissette Abigail Navarrete Muñoz



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**AUTORIZACIÓN:**

**YO, Lissette Abigail Navarrete Muñoz**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: **“Uso de pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana en los neonatos pretérmino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde año del 2013-2014”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 26 días del mes de Junio año 2015

**EL AUTOR:**

---

Dra. Lissette Abigail Navarrete Muñoz

AGRADECIMIENTO:

AGRADEZCO A DIOS EN PRIMER LUGAR, A LOS DOCTORES, MAESTROS, COMPAÑEROS DEL HOSPITAL ROBNERTO GILBERT ELIZALDE QUE ESTUVIERON EN MI PREPARACION PARA CULMINAR CON ÉXITO MI ESPECIALIDAD, EN ESPECIAL A LA DRA CECILIA MASSACHE , QUIEN CON SU DEDICACION, PACIENCIA, CONSEJOS, APOYO INCONDICIONAL, ME PERMITIO ORIENTARME PARA LA CULMINACION DE MI PROYECTO DE TESIS.



## DEDICATORIA

EL PRESENTE TRABAJO ESTA DEDICADO A MI PADRES EN ESPECIAL A MI MADRE QUIEN AUNQUE NO ESTA PRESENTE SIEMPRE ESTARA EN MI CORAZON, QUIEN COMPRENDIO MI SACRIFICIO ESTUVO SIEMPRE CONMIGO PARA CUMPLIR MI META, LA CUAL ME MOTIVO A CULMINAR CON ÉXITO MIS LABORES Y EXIGENCIA DEL POSTGRADO DE PEDIATRIA



## RESUMEN

**Antecedentes:** La enterocolitis necrozante es una de las patologías más frecuentes, desbastadoras y difíciles de erradicar, es una de las causas que incrementa la morbilidad y mortalidad en las unidades críticas neonatales. La incidencia se reporta de un 5-10% en neonatos menores de 1500 gramos, los neonatos con edad gestacional entre 38-40 semanas de gestación 5-25% de todo los casos. Se requiere manejo quirúrgico de un 30-50% de los casos, en menores de 28 semanas de gestación y un tercio presenta un índice de mortalidad alto. (17)

La pentoxifilina, que es un derivado de la metilxantina, inhibidor de la fosfodiesterasa, es uno de tales agentes actúa como un amplio espectro de la actividad moduladora. La utilización profiláctica de ella, logra disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales lesionadas, se preservan las reservas del Activador Tisular de plasminógeno del paciente, permitiendo lograr disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales ya lesionadas teniendo como resultado la integridad estructural con reparación anatómica intestinal y con la formación de colaterales evitando así el síndrome de mala perfusión y que este llegue a un estado donde tenga que ser intervenido quirúrgicamente. (14)

En este estudio lo que se evaluará es el uso de la pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana en los neonatos pretérmino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde año del 2013-2014.

**Materiales y Métodos:** Estudio analítico-descriptivo de casos y controles

Los datos fueron recopilados de los expedientes de la historia clínica del sistema Servintec de neonatos pretérmino con enterocolitis necrotizante, que utilizaron pentoxifilina con coadyuvante a la terapia antimicrobiana.

Se realizó estudio estadístico mediante el programa SPSS 20 aplicando la asociación del programa ANOVA Intervalo de confianza 95%, riesgo relativo, número necesario de pacientes a tratar



**Resultados:** Por cada 3 pacientes que usaron Pentoxifilina, solo 1 disminuye la estancia hospitalaria. En cuanto a la sobrevida encontramos un fallecimiento con riesgo relacionado 1.21 similar a la observada con dopamina

**Conclusiones:** El uso de pentoxifilina no presenta una diferencia significativa en relación a la estancia hospitalaria y sobrevida del paciente con enterocolitis necrotizante en comparación a los pacientes que no la usaron.

**Palabras claves:** Enterocolitis, pentoxifilina, necrotizante, isquemia.

## **ABSTRACT**

**Antecedentes:** The necrotizing enterocolitis is one of the most frequent pathologies roughing and difficult to eradicate, is a cause that increases morbidity and mortality in neonatal critical units. The reported incidence of 5-10% in infants less than 1500 grams, infants with gestational age between 38-40 weeks gestation 5-25% of all cases. Surgical management is 30-50% less than 28 weeks gestation and one third has a high mortality rate. (17)

Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, phosphodiesterase inhibitor, is one such agent acts as a broad spectrum of modulating activity. The prophylactic use of it, managed to decrease the degree of ischemia of the injured bowel loops reserves Tissue Plasminogen Activator patient are preserved, allowing achieve decrease the degree of ischemia of the bowel and injured resulting structural integrity anatomical intestinal repair and collateral formation avoiding poor perfusion syndrome and it reaches a state where it has to be surgically intervened. (14)

This study will assess what is the use of pentoxifylline as an adjunct to antimicrobial therapy in preterm infants with a diagnosis of necrotizing enterocolitis in the area of neonatology Hospital Roberto Gilbert Elizalde year 2013-2014.

analytical-descriptive study of cases and controls

**Materials and methods:** Data were collected from medical records system history Servintec preterm infants with necrotizing enterocolitis, which used pentoxifylline adjuvant to antimicrobial therapy.

Statistical analysis was performed using SPSS 20 software using ANOVA Association Confidence interval program 95%, relative risk, number needed to treat patients

**Results:** For every 3 patients using pentoxifylline, only 1 decreases hospital stay. As for survival we found a risk relate 1.21 death similar to that observed with dopamine.



**Conclusions:** The use of pentoxifylline no significant difference in relación a hospital stay and survival of patients with necrotizing enterocolitis compared to patients who did not use it.

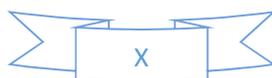
Keywords: enterocolitis, pentoxifylline, necrotizing ischemia.

ÍNDICE	pag
Agradecimiento	I
Dedicatoria	II
Resumen	III
Abstract	V
Indice de contenidos	VII
Indice de tablas	IX
Indice de anexos	XI
INTRODUCCIÓN	1
1. EL PROBLEMA	3
1.1 Justificación del problema	3
1.2 Formulación del Problema	5
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivos generales	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. MARCO TEORICO	6
3.1 Descripción de la Enterocolitis Necrozante	8
3.2 Prevalencia de la enterocolitis necrozante	10
3.3 Fisiopatología de la enterocolitis necrozante	12
3.3.1 Inmadurez de la motilidad y la capacidad digestiva	13
3.3.2 Inmadurez de la circulación enteral	14
3.3.3 Inmadurez de la función de la barrera intestinal	15
3.3.4 Desarrollo anormal del ecosistema intestinal	18
3.3.5 Inmadurez de la inmunidad innata	19
3.3.6 Microflora y nutrición	21
3.4 Factores de riesgo asociados de la enterocolitis necrozante	22
3.5 Cuadro clínico de la enterocolitis necrozante	23
3.6 Diagnóstico	24
3.6.1 Diagnóstico Clínico	24
3.6.2 Signos sistemáticos	24
3.6.3 Signos intestinales	24
3.7 Diagnóstico de Laboratorio	24
3.7.1 Pruebas Hematológicas	24
3.7.2 Pruebas en heces	25
3.8 Diagnóstico Radiológico	25
3.9 Criterios de diagnostico	26
4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	27

4.1 Hipótesis nula	27
4.2 Hipótesis alterna	27
4.3 Aceptación o rechazo de H0	27
5. METODOS	28
5.1 Justificación de la elección del método	28
5.2 Diseño de la investigación	28
5.2.1 Criterios y procedimientos de la elección de muestra	29
o	
participantes del estudio	
5.2.2 Procedimiento de recolección de la información	30
5.2.3 Caracterización de la zona de trabajo	30
5.2.4 Técnicas de recolección de la información	30
5.2.5 Técnicas de análisis estadístico	31
5.3 Variables	32
5.3.1 Operacionalización de las variables	32
6. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS	33
7. DISCUSIÓN	53
8. CONCLUSIONES	57
9. VALORACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	58
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	62

<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>PAG</b>
1.-Sintomatología al momento del diagnóstico de ECN grado II-III en pretermino	33
2.-Discretización en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según presencia de acidosis metabólica.	34
3.- Presentación en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, con Sangre Oculta en Heces.	35
4.- Clasificación en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, por signos radiológicos, de acuerdo a la escala de Bell.	36
5.-Distribución de los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según usó de pentoxifilina o Dopamina como coadyuvante de la terapia antimicrobiana.	37
6.-Efectos adversos en pacientes con el uso de pentoxifilina	37
7.-Estancia hospitalaria de los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, en el área neonatal.	38
8.-Días de ayuno que requirieron los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, que se administró pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana.	39
9.-Distribución de los pacientes pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según la asociación de sepsis con germen aislado.	40
10.-Requerimiento de cirugía en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III.	41
11.-Mortalidad de pacientes en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, que se administró pentoxifilina como coadyuvante al tratamiento antimicrobiano.	42

12.-Estancia hospitalaria – distribución de la estancia hospitalaria en pacientes con enterocolitis necrotizante estadio II-III, según tratamiento coadyuvante con pentoxifilina y dopamina.	43
13.-Mortalidad – neonatos con enterocolitis necrotizante estadio II-III según la mortalidad y grupo de estudio con pentoxifilina y dopamina.	44
14.- Cirugía – neonatos preterminos con enterocolitis necrotizante que requirieron tratamiento quirúrgico según grupo de estudio con uso de pentoxifilina y dopamina.	45
15.-Tabla Anova para comprobación de hipótesis nula.	46
16.- Riesgo relativo y número necesario a tratar con pentoxifilina.	47
17.-Riesgo relativo y número necesario a tratar con pentoxifilina en relación a la estancia hospitalaria	49
18.-Riesgo de mortalidad en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante Grado II-III que usaron pentoxifilina o dopamina.	51



<b>TABLA DE ANEXOS</b>	<b>PAG</b>
1.- Base de datos de pacientes con enterocolitis necrosante.	62
2.- Validación de datos de pacientes con enterocolitis necrosante.	62
3.- Comparación de datos de pacientes con enterocolitis necrosante	63
4.- Datos detallados de pacientes con enterocolitis necrosante	63

## **INTRODUCCIÓN.**

La enterocolitis necrotizante (EN) es principalmente una enfermedad de los recién nacidos prematuros, y una de las causas de muerte en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La incidencia de Enterocolitis Necrotizante ha aumentado en los últimos años por el incremento del nacimiento de recién nacidos prematuros por varios factores de riesgos como embarazo mal controlado, medicamentos, uso de drogas, madres adolescentes etc., la mortalidad ha permanecido sin cambios (6).

A pesar del tratamiento temprano y agresivo, la progresión de la necrosis intestinal puede conducir a sepsis y muerte. La sobrevida, particularmente en aquellos que requieren cirugía, provoca una morbilidad neonatal significativa a nivel gastrointestinal (GI) y alteraciones resultados en el neurodesarrollo. A pesar de décadas de investigación rigurosa, pocos avances han sido establecidos en el cuidado de los recién nacidos con ECN; la prevención de la enfermedad es probable que tenga el mayor impacto global en la morbilidad y la mortalidad (6).

La enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal grave más frecuente adquirida por los recién nacidos prematuros. Se caracteriza por necrosis de la pared intestinal de diversa duración y profundidad. La perforación intestinal sucede en la tercera parte de los recién nacidos afectados. Aunque del 5% al 25% de los casos sucede en recién nacidos a término, ésta es principalmente una enfermedad de recién nacidos prematuros y la mayoría de los casos suceden en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (recién nacidos con peso al nacer < 1500 g) (9).

La ECN se clasifica en tres estadios diferentes, con síntomas clínicos que varían desde la intolerancia a la alimentación hasta el compromiso cardiovascular grave, la coagulopatía y la peritonitis con o sin neumoperitoneo. La incidencia de ECN varía entre los países y los

centros neonatales. Se ha informado que afecta hasta el 10% de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (MBPN) (9).

La patogenia de la ECN aún no es comprendida por completo. Es más probable que la ECN represente una interacción compleja de factores que causan lesión de la mucosa. Se ha especulado que la ECN aparece cuando coinciden dos de los siguientes tres eventos patológicos; isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y exceso de sustrato proteico en la luz intestinal. La colonización bacteriana es necesaria para el desarrollo de la EN (9).

Comparados con los recién nacidos a término, los recién nacidos con MBPN con riesgo de ECN presentan una colonización fecal anormal, muestran una escasez de especies bacterianas entéricas normales y presentan retraso en la aparición de la colonización bacteriana. La infección nosocomial también es una complicación frecuente en los recién nacidos con MBPN. Los datos de la NICHD Network demostraron que hasta el 25% de estos recién nacidos tienen al menos uno o más hemocultivos positivos, y el 5% tienen cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos en el transcurso de la hospitalización. La sepsis de aparición tardía está asociada con un aumento del riesgo de muerte, morbilidad neonatal y hospitalización prolongada (9).

# **1 EL PROBLEMA**

## **1.1. Justificación del problema.**

La enterocolitis necrozante es una de las patologías más frecuentes, devastadoras y difíciles de erradicar, es una de las causas que incrementa la morbilidad y mortalidad en las unidades críticas neonatales. La incidencia se reporta en 5-10% en recién nacidos menores de 1500 gramos, los recién nacidos con edad gestacional entre 38-40 semanas de gestación 5-25% de todo los casos El manejo quirúrgico es necesario 30-50% en menores de 28 semanas de gestación y un tercio maneja un índice de mortalidad alto.(17)

El neumoperitoneo es un hallazgo que se observa en la imagen radiológica que se presenta en los últimos estadios de la enterocolitis necrozante y se encuentra entre 12-50% de los pacientes en estos casos se puede realizar una intervención quirúrgica como es la laparotomía.(4)

La patogénesis de la enterocolitis necrozante comprende ciertos factores asociados: inmadurez, isquemia, microflora intestinal lesionada, y la calidad de alimentación enteral. La injuria patológica que se inicia es una ruptura de la barrera intestinal y el desarrollo de transmural continuo iniciando una inflamación severa del intestino delgado quedando como resultado un grave daño tisular. (11)

Tanto la incidencia y tasas de mortalidad por Enterocolitis necrozante se relacionan inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer. (8)

En la enterocolitis necrotizante la morbi-mortalidad es alta pesar de la terapia antimicrobiana (19)

Los agentes vasodilatadores que actúan en la inflamación pueden mejorar los resultados. La pentoxifilina agente vasodilatador, puede disminuir la transgresión al tejido tisular intestinal en la ECN preservando el flujo sanguíneo microvascular del intestino delgado. Además, la pentoxifilina aumenta el rendimiento hemodinámico durante la sepsis, mejora el flujo

sanguíneo renal durante el periodo de bacteriemia y evitando la transición de una respuesta hiperactiva a otra hipoactiva durante la sepsis. (12)

La Enterocolitis necrozante es la causa más frecuente de alteración severa del tracto gastrointestinal severa en unidades críticas neonatales y una emergencia médico-quirúrgica en la cual el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado pueden disminuir la necesidad de cirugía y la letalidad en el paciente con tejido intestinal lesionado (2)

La pentoxifilina, que es un derivado de la metilxantina, inhibidor de la fosfodiesterasa, la misma que actúa como un amplio espectro de la actividad moduladora. La utilización profiláctica de ella, logra disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales lesionadas, se preservan las reservas del Activador Tisular de plasminogeno del paciente, dejando lograr disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales ya lesionadas teniendo como resultado la integridad estructural con reparación anatómica intestinal y con la formación de colaterales evitando así el síndrome de mala perfusión y que este llegue a un estado donde tenga que ser intervenido quirúrgicamente . (14)

La asociación de enterocolitis a sepsis neonatal presenta un alto riesgo de mortalidad por la instauración de un síndrome de mala perfusión y las complicaciones asociadas al mismo, aun posterior haber usado una terapia antimicrobiana combinada. La Enterocolitis necrotizante es la causa más frecuente de síndrome de intestino corto en la infancia. (7)

Al utilizar la pentoxifilina en ECN se evita el síndrome de reperfusión con una disminución importante de la mortalidad.

La mayoría de los investigadores sugieren llevar a cabo ensayos multicentricos bien diseñados para confirmar o excluir la efectividad de la pentoxifilina para reducir la mortalidad efectos adversos y estancia hospitalaria en recién nacidos con sospecha o confirmación de enterocolitis necrotizante neonatal.(13)

La alimentación enteral temprana es otra causa para enterocolitis necrotizante constituyendo un factor de riesgo potencial modificable de enterocolitis necrozante en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y prematuros. Los estudios de investigación observacional aconsejan

que las guías de alimentación tradicional, que incluyen un incremento lento de los volúmenes de alimentación enteral disminuyen el riesgo de enterocolitis necrozante. (10)

Integración lenta por vía enteral de los alimentos son volúmenes oscilan entre 12 a 24ml/kg/día (20)

La mayoría de los estudios se basan en recién nacidos pre-termino donde hay mayor prevalencia de ECN por la inmadurez de la mucosa intestinal y asociadas a sepsis neonatal, por lo que nuestro estudio se basa en el uso de la pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en recién nacidos pre-termino con enterocolitis necrozante (13).

## **1.2 Formulación del Problema**

Uso de pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana en los recién nacidos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde año del 2013-2014

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar el efecto de la pentoxifilina como coadyuvante a la terapia antimicrobiana en recién nacidos pre-termino con diagnóstico de enterocolitis necrozante grado II-III en el área de neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Determinar la duración de estancia hospitalaria en recién nacidos pre-termino que recibieron pentoxifilina en enterocolitis necrotizante grado II-III.

- Determinar las complicaciones gastrointestinales y Hematológicas atribuidas al uso de pentoxifilina.
- Demostrar la disminución de manejo quirúrgico de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre-términos en los que se administró pentoxifilina.

### **3. MARCO TEÓRICO.**

La enterocolitis Necrozante es una patología crítica del recién nacido, multifactorial respecto a su etiología con presentación clínica de edema , ulceración, áreas necrosadas de la mucosa a nivel de intestino, acompañada de sobreinfección bacteriana de la pared lesionada.(6)

La revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela indica que la infección intraabdominal se presenta cuando hay una disociación de la barrera anatómica intestinal y esto sucede cuando hay debilidad de la pared del intestino (isquemia), o porque se inflama la pared del mismo (enfermedad inflamatoria intestinal) o perforación visceral intraabdominal, Son muchas las causas clínicas que pueden llevar a un síndrome de reperfusión, dejando un sufrimiento de la pared del intestino como sucede en la enterocolitis necrozante del recién nacido.(14).

La ECN del recién nacido en la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP) de Venezuela se caracteriza por una baja incidencia y elevada mortalidad en los recién nacidos. El diagnóstico se realizó en 4,19% de los casos estudiados. Está relacionado junto con otras causas patológicas con la mortalidad neonatal, asociada con bacteremia –micosis-virosis sistémicas severas, por lo que es difícil la definición exacta de enterocolitis en los recién nacidos con cuadro patológicos digestivos severos (14).

En 1978, los investigadores Bell y Col propusieron un sistema para la clasificación por etapas, en pacientes con EN:

Etapa I (sospecha), etapa II (definida), etapa III (avanzada). Walsh y Kliegman modificaron dichas etapas, para incluir signos sistémicos, intestinales y radiográficos, y sugerir tratamientos basados en la etapa y la gravedad de la enfermedad. La utilización de fármacos antioxidantes, como la pentoxifilina, no ha sido bien difundida, sin embargo se ha probado en forma experimental, como modulador de la peroxidación lipídica, de la acción de óxido nítrico sintetasa y de la fosfolipasa A2, secundaria a la estimulación por lipopolisacáridos, en modelos de diafragma en ratas sépticas, dando excelentes resultados (14).

La enterocolitis necrotizante estadio uno se lo maneja como una sospecha de enterocolitis necrotizante debido a que los síntomas y signos son poco frecuentes, inespecíficos, su manejo clínico requiere ayuno 2 a 3 días antibiótico terapia por tres días, sin necesidad de uso de vasodilatadores por lo cual este estadio no se incluyó en nuestro estudio.

La ECN en su estadio IIIB, identificado por perforación intestinal, es la urgencia médico-quirúrgica de importancia en los Recién nacidos, en cuanto a la morbilidad del Paciente que ha presentado perforación de una víscera intestinal. Su mortalidad supera a todas las anomalías congénitas del tubo digestivo combinadas, por lo que es muy importante identificar a tiempo los signos clínicos como tensión del abdomen, signos radiológicos de neumoperitoneo a fin de contrarrestar las posibles complicaciones, secuelas y mortalidad del recién nacido (14).

Los derivados de la metilxantina, como la pentoxifilina, propentofilina y pentofilina son vasodilatadores, que privan la agregación plaquetaria, reducen la liberación de radicales libres y es permisible que tengan efectos neuroprotectores. Utilizadas por tiempo en el suceso cerebrovascular isquémico de iniciación, no obstante muy escasamente en patologías como la enterocolitis necrotizante del recién nacido. (14)

Hoy por hoy se acepta que el 50 % de los Paciente ECN, se recobran sin necesidad de cirugía, sólo con tratamiento clínico y el 40 % de los intercedidos mejoran favorablemente y sin inconvenientes, cuando ésta se trabaja antes que la inflamación - isquemia y la necrosis

prospera, la mortalidad no obstante sigue siendo dominante en recién nacidos pretermino. (14).

El objetivo de presentar este trabajo, es reportar y comprobar que el uso de la pentoxifilina en los recién nacidos pretermino portadores de enterocolitis necrotizante definida o avanzada, logra mejorar el área intestinal lesionada del paciente, evita el síndrome de reperfusión, evitar el acto quirúrgico por neumoperitoneo de víscera intraabdominal y disminución de la morbimortalidad ECN (14).

### **3.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE.**

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una patología que se presenta como una isquemia intestinal inflamatoria- sin un tratamiento a precoz avanzaría a un estadio de necrosis y perforación de la pared del intestino, que con un porcentaje elevado de presentación en neonatos pretermino a causa de varias etiologías, un porcentaje 6% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, menos de 1.500 g (RNMBP), y 8% de los recién nacidos extremo bajo peso, menos de 1.000 g (4).

La perforación intestinal aislada (PIA) es una inflamación pequeña y necrosis intestinal de curso clínico parejo con la ECN, cuya patogénesis es asociada posiblemente a la administración de fármacos Como antiinflamatorios o corticoides ejemplos (indometacina,- ibuprofeno-glucocorticoides). (4).

Entre un 20 a 40% de los prematuros con ECN en fase avanzada IIIB por perforación de la pared del intestino va a solicitar tratamiento quirúrgico. (4).

El neumoperitoneo radiológicamente es un descubrimiento observado en el 12 al 50% de los Recién nacidos (4).

La paracentesis con salida de heces o bilis es otra sospecha absoluta de Cirugía en Paciente con ECN estadio IIIB. Signos y síntomas clínicos agregados trastornos hematológicos son indicaciones relativas para la intervención quirúrgica en recién nacidos. (4).

Las indicaciones radiológicas relativas son: gas en vena porta y asas intestinales fijas en una serie radiológica. Las operaciones quirúrgicas para el tratamiento de la perforación intestinal por ECN y PIA consisten en (4):

- 1) Laparotomía exploradora con resección del intestino necrótico y creación de estomas temporales; 2) la ubicación de drenajes peritoneales momentáneos y laparotomía aplazada a los 2 o 3 días posteriormente del que paciente este estabilizado; 3) el uso de un drenaje definitivo en los niños que no soportarían una laparotomía por sus entornos de inestabilidad clínica (4) (Fig. 1).

-Moss y cols. en el año 2001, hicieron una investigación basada en 475 neonatos sobre si la efectividad era mayor al realizar drenaje peritoneal primario o laparotomía sin un resultado favorable (4).



**Figura 1.** Drenaje peritoneal, paciente con ECN (4).

Más adelante, en el 2006, el autor ya señalado publicó un estudio clínico controlado donde aborda a 117 pacientes con patología digestiva de perforación intestinal por ECN, llego a la conclusión de que, cuando el paciente tiene la perforación intestinal, el tipo de intervención quirúrgica no es determinante (4).

En 2008, Ress y cols. Publican un estudio prospectivo aleatorio y controlado, en recién nacidos  $\leq 1.000$  g con perforación intestinal por ECN y PIA, concluyendo que el drenaje peritoneal no es eficaz como tratamiento final, ni como procedimiento a corto plazo, recomendando la realización de una laparotomía temprana (4).

Sola, Tepas y Koniaris en 2010, realizaron un meta-análisis con 5 estudios prospectivos y un total de 523 pacientes, donde encontraron que el drenaje peritoneal se asoció a un 55% de exceso de mortalidad comparado con la laparotomía; sus conclusiones fueron evaluación de los casos con ECN para un tratamiento definitivo quirúrgico para elegir el tratamiento quirúrgico más eficaz (4).

El objetivo de este estudio realizado en el año 2010 fue describir y analizar el tratamiento quirúrgico y la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso con ECN y PIA. (4)

### **3.2 PREVALENCIA DE LA ENTEROCOLITIS NECROZANTE.**

Se reporta en el Hospital Universitario de San Ignacio de Bogotá un amplio rango de incidencia, 1% a 5%, dependiendo de la edad gestacional y los criterios diagnósticos utilizados (8). Los estudios realizados por el hospital de Colombia refieren que es 1 a 3 pacientes por cada 1000 nacimientos.

El acontecimiento de enterocolitis necrozante (ECN) se correlaciona fuertemente con el grado de Prematuridad. Solo una conjunto de los pacientes se reportaron como ECN en el decenio de 1960 cuando los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) no resistían el tiempo suficiente para lograr la enfermedad. El uso usual de esteroides prenatales y surfactante profiláctico han determinado la resistencia de un mayor número de recién nacidos, y de estos recién nacidos los prematuros, los RNMBPN, representan el mayor reto en la gestión clínica de la ECN (8).

La referencia del estudio del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), la Red de Investigación Neonatal de estudio para RNMBPN lactantes (nacidos entre 1999 -2001), el 7% de los 11.072 lactantes desarrollo ECN confirmada (> o igual a estadio II). (8) presentado un porcentaje menos del 10% en recién nacidos pretermino de muy bajo peso al nacer en Latinoamérica.

De modo parejo, las averiguaciones de la Red de Vermont Oxford informo tasas de ECN del 6,0% al 7,1% entre 1991 y 1999, y un estudio de base de población con sede en Canadá informo las tasas de 7% de los 20.488 lactantes RNMBPN entre 1996 y 1997 (8).

La incidencia y tasas de mortalidad por ECN están estrechamente relacionadas con el peso al nacer y la edad gestación. Las investigaciones de mortalidad en ECN comunican de tasas de mortalidad que fluctúan entre el 15% al 30%. (8).

Los Recién nacidos sometidos a cirugía (es 20-40% de los lactantes con ECN), pueden mostrar una gama de complicaciones postoperatorias, entre las cuales tenemos dehiscencia de la herida, absceso intraabdominal, estenosis intestinal, y las graves obstáculos a largo plazo del síndrome de intestino corto.(8), Pueden presentar afección sistémica, trastornos electrolíticos, desnutrición, incluso afectar al sistema nervioso central, produciendo patologías como parálisis cerebral, alteraciones audiovisuales, retraso en el desarrollo infantil hasta los dos años de edad en neonatos nacidos pretermino.

La mortalidad global es un 9 %-28 %, independiente del tratamiento médico o quirúrgico. En los niños con pesos de 1.000 g la mortalidad alcanza hasta un 45 %; en los niños de 750 g puede ser mucho mayor. La atención de protocolos terapéuticos estándar con criterios para el tratamiento médico y el procedimiento quirúrgico, así como un elevado índice de duda y las mejoras generales que se han causado en los cuidados intensivos neonatales, han limitado las tasas de mortalidad (8).

### **3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENTEROCOLITIS NECROZANTE**

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la emergencia gastrointestinal más frecuente en recién nacidos (RN) de pre-término;(7) es una patología de investigación, con tratamiento clínico de difícil manejo que si no es el más adecuado, terminaría en un tratamiento quirúrgico, aun se estudian métodos de prevención de eficacia en ECN.

Los recién nacidos de pre-término constituyen el grupo de mayor riesgo en el desarrollo de ECN. Como consecuencia del desarrollo inmaduro de algunas funciones clave como: motilidad intestinal, capacidad de digestión, función madura de la barrera intestinal, regulación circulatoria y enteroinmunidad. (7) Tenemos como factores de riesgo asociados drogas, controles inadecuados durante el embarazo, infecciones recurrentes maternas con el traspaso de bacterias intrauterino, exposición a tóxicos, lesión hipoxico isquémica, alimentación con leche de fórmula, prematurez.

La incidencia de esta entidad es variable; sin embargo, los informes de las bases de datos de las redes de Estados Unidos y Canadá refieren una prevalencia del 7% en recién nacidos con peso al nacer entre 500 y 1500 gramos. En nuestro medio, la red NEOCOSUR, que agrupa 21 Unidades Neonatales de Latinoamérica, refiere una incidencia mayor (11%) en el mismo intervalo de peso, en Latinoamérica la prevalencia es (6.5%). (7).

Asimismo esta entidad se asocia a alta mortalidad (20 a 30%), especialmente en aquellos niños que requieren cirugía. Este proceso inflamatorio, si bien se inicia en un intestino altamente inmunorreactivo, presenta compromiso multiorgánico, y afecta incluso el sistema nervioso central. (7). Cuando son sometidos a cirugía por la complicación de necrosis intestinal su índice de morbilidad es alto, siendo el síndrome de intestino corto el más

frecuente de la infancia incrementando la estadía en unidades intensivas neonatales y el costo económico alto de los padres.

Características fisiopatológicas, que revisaremos se muestra en la figura 2 (7).

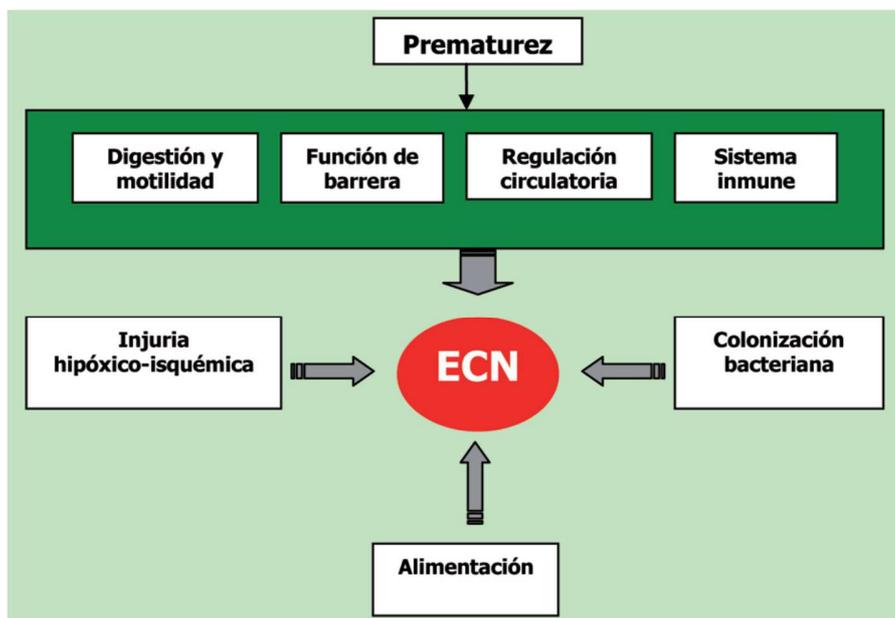


Figura 2. Factores implicados en el desarrollo de la enterocolitis necrotizante en prematuros.

### 3.3.1 INMADUREZ DE LA MOTILIDAD Y LA CAPACIDAD DIGESTIVA

La motilidad intestinal presenta cierto grado de madurez al tercer trimestre de la vida intrauterina que al presentar algún tipo de alteración sería un factor de riesgo para el desarrollo de ECN en prematuros por no alcanzar el grado de madurez que pudiera revertirse al iniciar la alimentación enteral. (7).

Esta respuesta, maduración frente a la confrontación con los nutrientes, se altera en presencia de situaciones asociadas a la prematurez como: retardo del crecimiento intrauterino, asfixia o hipoxia, antenatal o posnatal, que retrasan la maduración de la motilidad intestinal. (7).

### **3.3.2 INMADUREZ DE LA CIRCULACIÓN ENTERAL**

La lesión hipóxico-isquémica desempeña un rol importante en la ECN. El mecanismo llamado “circuito de ahorro”, priorizando la perfusión de los órganos diana: cerebro y corazón, por sobre el intestino y el riñón, es un condicionante fisiológico en la ECN; desarrollado en recién nacidos a término más que en prematuros, dado que requiere un sistema de autorregulación vascular maduro. (7), se puede presentar en neonatos a términos que tenga asociados patologías cardiológicas que incremente el riesgo de enterocolitis.

Muchas hipótesis fisiopatológicas sobre el origen vascular fue que los primeros modelos experimentales en animales de ECN usaron la lesión hipóxica o isquémica (o ambas simultáneamente) para obtener lesiones similares a la ECN. De hecho la progresión rápida de la alimentación, la translocación bacteriana y la colonización patógena con mediadores inflamatorios parecen desempeñar un papel más importante que el trastorno circulatorio (7).

La circulación inmadura favorece la isquemia-hipoxia amplificando la respuesta a otros agentes de daño como la alimentación o el sobre crecimiento bacteriano. Un factor importante es la reducción de la producción endotelial de óxido nítrico (déficit de óxido nítrico sintetasa) en prematuros, con la consiguiente dificultad de realizar la adaptación de la circulación fetal a neonatal. (7).

### **3.3.3 INMADUREZ DE LA FUNCIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL**

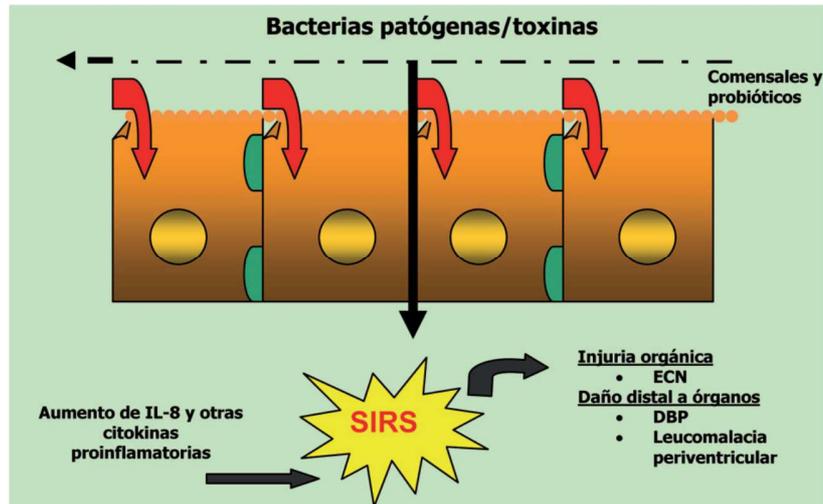
La barrera intestinal es el conjunto anatómico y funcional que impide o modula la entrada de gérmenes, toxinas y otras macromoléculas desde el lumen intestinal a la sangre o la linfa, Compuesta por los siguientes elementos: peristalsis, la secreción de moco e IgA y la integridad de las uniones estrechas (7).

En recién nacidos pretermino, los elementos de la barrera epitelial no están en su total desarrollo, así como la colonización bacteriana por gérmenes patógenos altera la simbiosis que impide el acceso de dichos gérmenes a tejidos subyacentes y su posterior reacción inflamatoria. (Fig. 3) (7).por su inmadurez se encuentra desprotegido habiendo una fragilidad para instauración de microorganismo al lumen el intestino.

Las uniones estrechas entre los enterocitos aparecen tempranamente en la etapa embrionaria (semana 10). Sin embargo, la función de barrera comienza a desarrollarse a partir de la semana 26 de gestación, con la ingesta de líquido amniótico por el feto, y alcanza su madurez al término de la gestación.(7) al presentarse inmadurez no hay un correcto intercambio del cloro y secreción de agua, no hay eficiencia para detener el paso de organismos patógenos.

Normalmente la secreción de mucina (una glucoproteína) por las células caliciformes funciona como una gruesa capa protectora del epitelio intestinal, pero la prematurez impide la función madura del sistema.(7), al no tenerla como barra protectora completa por su inmadurez aumenta el riesgo de translocación de bacteriana y sería susceptible a la lesión de bacterias ya que no hay el intercambio de removerla y el barrido de las mismas.

La experiencia en animales apoya esta hipótesis, pues el ayuno produce una rápida atrofia de la mucosa intestinal, lo que se agrava en situaciones de estrés. Estas condiciones se acompañan frecuentemente de translocación bacteriana (7).



**Figura 3.** Esquema que muestra los efectos de barrera de los microorganismos comensales sobre la producción intestinal de mediadores proinflamatorios como IL-8 y TNF y la prevención de la reacción inflamatoria sistémica tanto en forma proximal (intestino) como alejada (pulmón y cerebro). SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; ECN, enterocolitis necrotizante; DBP, displasia broncopulmonar.

La IgA es la inmunoglobulina más abundante en el ser humano, asimismo es el mayor efector del sistema inmunitario de la mucosa. La presencia de IgA secretoria en el intestino es capaz de neutralizar toxinas bacterianas e infecciones por virus (rotavirus e influenza) (7).permitiendo protección del intestino evitando las infecciones de microorganismos.

Otro aspecto de la barrera epitelial en el recién nacido inmaduro es la disfunción de la barrera bioquímica. Las células de Paneth son enterocitos especializados, se localizan en el fondo de las criptas del intestino delgado y secretan lisozima y fosfolipasa A2 y otros pequeños péptidos (también secretados por enterocitos absortivos); mediante estos mediadores se controla no solo la composición sino también la distribución de las poblaciones bacterianas. (7)

Los péptidos más significativos con actividad antibacteriana son las  $\alpha$ -defensinas, homólogas de los péptidos mediadores de los linfocitos T CD8 citotóxicos, y las angiogelinas (potente péptido antibacteriano liberado después del destete). La mayor parte de las células epiteliales

secretan  $\beta$ -defensina y muchas de ellas son capaces de sobre regular la expresión en respuesta a estímulos proinflamatorios.(7).

Un estudio realizado en piezas quirúrgicas de resecciones intestinales por ECN muestra un gran número de células de Paneth y transcritos de  $\alpha$ -defensinas; pese a ello, los transcritos de  $\alpha$ -defensinas son menores que en los controles. La cuestión subyacente en este hallazgo es: ¿la baja expresión de  $\alpha$ -defensinas es consecuencia de la ECN o es una muestra de susceptibilidad a padecerla.(7)

Las prostaglandinas actúan en la integridad de la barrera intestinal, medido por el incremento de la resistencia de las uniones estrechas. La evidencia muestra, además, que la excesiva producción de óxido nítrico (ON) se asocia a fallas en la barrera y aumento de la susceptibilidad a la ECN (7).

Recordamos aquí que el ON es en extremo soluble; La producción de óxido nítrico inducible sintetasas (iONs) está supra regulada en niños críticamente enfermos, con resección intestinal por ECN (7).

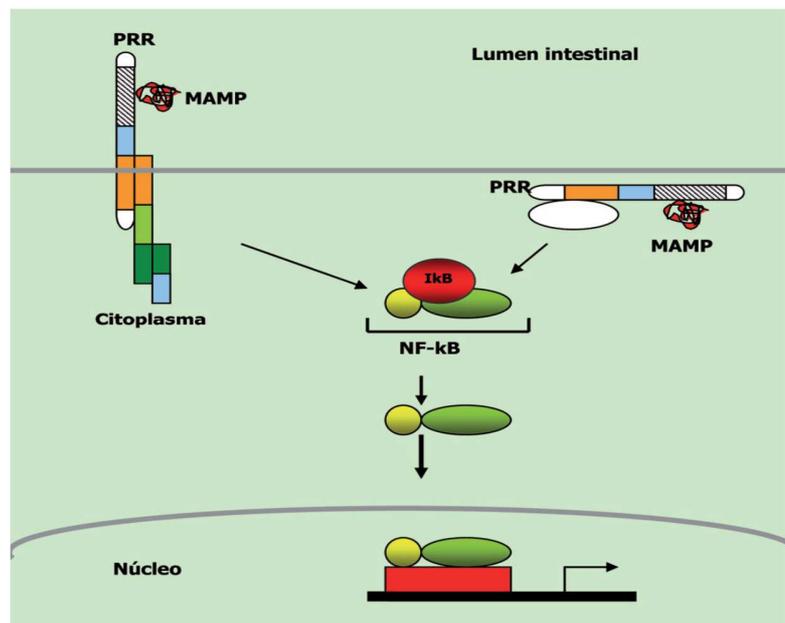
Esto ha sido demostrado por hibridización in situ y por estudios inmunohistoquímicos en enterocitos de piezas quirúrgicas, sugiriendo un papel del ON en la ruptura de la barrera intestinal. Los mecanismos para esto son varios: lesión epitelial directa por peroxidación de la membrana, apoptosis a través de la activación (proapoptótica) de la procaspasa y daño mitocondrial por liberación del citocromo C, que llevan a la fragmentación del ADN (7).

### 3.3.4 DESARROLLO ANORMAL DEL ECOSISTEMA INTESTINAL

La microflora intestinal se encuentra primariamente en el colon y en el íleon distal y consiste en más de 1013 microorganismos. La denominada microbiota comprende cerca de 500 especies con aproximadamente dos millones de genes: el “microbioma”. El beneficio de esta relación de mutualismo comprende la colaboración de las bacterias comensales en la nutrición, la angiogénesis y la inmunidad en la mucosa (7).

El papel nutricional está ejemplificado por la fermentación de la lactosa en el intestino distal (baja concentración de lactasa), expresado por las deposiciones de transición. Además, como resultado de ella, los ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato son usados como fuente energética en el proceso de síntesis, estimulando el flujo intestinal al afectar la proliferación y diferenciación intestinal y alterando la estructura interepitelial madurando la eficacia de las uniones estrechas. Otros beneficios de la microbiota incluyen la hidrólisis lipídica, la degradación proteica en péptidos y aminoácidos y la producción de vitaminas (7).

En este complejo panorama, la presencia de bacterias patogénicas desencadena interacciones que han sido bien caracterizadas, como se puede observar en la figura 4.



**Figura 4.** Vía de señalamiento NF-kB en las células del epitelio intestinal. El PRR transmite una señal y activa el complejo NF-kB liberándolo de su inhibidor (IκB). NF-kB ingresa en el núcleo e induce a la transcripción de genes proinflamatorios y antiapoptóticos. PRR, patrón de reconocimiento de receptores (*Pattern recognition receptors*); MAMP, patrón molecular asociado a microbios (*Microbial associated molecular patterns*).

Los PRR (*pattern recognition receptors*) son los encargados de transmitir las señales de patrones moleculares de dichas bacterias (MAMP, siglas en inglés de *microbial associated molecular patterns*) e inducir en la célula respuestas inflamatorias, proapoptóticas y antiapoptóticas. Este señalamiento induce una cascada de activación, mediada por la liberación de un inhibidor, conocida como la vía NF-kB (7).

### **3.3.5 INMADUREZ DE LA INMUNIDAD INNATA**

La hipótesis que plantea que “la hipersensibilidad inflamatoria del intestino de pre-término a la presencia de antígenos bacterianos por colonización con patógenos produce lesiones en la integridad del epitelio intestinal” llevando a estrategias que mejoren la calidad de dicha colonización mediante el uso de prebióticos y priorizando la alimentación con leche humana. (7).

Enterobacterias patógenas, como *Salmonella* y *Escherichia coli*, producen respuestas inflamatorias exageradas al estar en contacto con los PRR de los enterocitos. En estudios realizados con ratas, las células del intestino producen una sobreexpresión del PRR cuando reconocen antígenos bacterianos o MAMP, induciendo la producción de factor activador de plaquetas (PAF, en sus siglas en inglés) que explica en parte el desarrollo de ECN en este animal.(7)

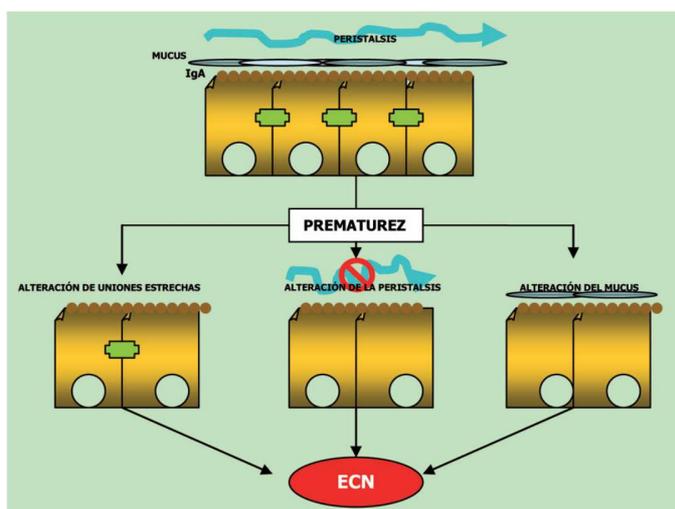
La serie de eventos que induce la secuencia inflamatoria de la ECN lleva al edema de mucosa, la necrosis y la hemorragia que caracterizan el cuadro clínico de la ECN (7).

Los mediadores inflamatorios implicados en su patogénesis incluyen PAF, factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) e interleukinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18). La respuesta

inflamatoria es regulada así como programada para reclutar leucocitos en la defensa frente a potenciales patógenos, así como en la reparación de los tejidos dañados (7).

La respuesta inflamatoria deriva en daño colateral del individuo. Los desequilibrios en la barrera intestinal por presencia de proteasas y agentes oxidantes producen rupturas que permiten el acceso de gérmenes oportunistas que normalmente no pueden atravesar la barrera. Resultando (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SIRS) (Fig. 5) (7).

Algunos estudios in vitro sugieren que los enterocitos inmaduros presentan una hiper respuesta inflamatoria frente a estímulos patógenos, con una expresión deficiente del inhibidor de la vía NF-kB (IkB), que lleva a una actividad descontrolada de esta en respuesta al estímulo de los receptores PRR y TLR4 (véase Fig. 5) con la consiguiente inflamación celular y el potencial daño tisular (7).



**Figura 5.** Efectos de barrera de los microorganismos comensales sobre la producción intestinal de mediadores proinflamatorios como IL-8 y TNF y la prevención de la reacción inflamatoria sistémica tanto en forma proximal (intestino) como alejada (pulmón y cerebro).

La falla en la vía inflamatoria se ha desarrollado en ratones condicionados para no tener respuesta de la activación de la vía NF-kB; esta deriva en apoptosis de las células epiteliales

frente al daño hipóxico transitoria. La salud del huésped depende de un adecuado balance entre la exagerada actividad proinflamatoria y la inactividad de esta. (7).

### **3.3.6 MICROFLORA Y NUTRICIÓN**

Nutrientes, bacterias probióticas, prebióticos y sustratos nutricionales promueven el crecimiento de bacterias probióticas, estimulan el crecimiento de una microflora comensal normal que interviene en la regulación de la IL-8 y la respuesta infiltrativa de neutrófilos en el intestino (7).

El uso de alimentación parenteral puede ser un factor coadyuvante en la inflamación intestinal al mantener períodos extendidos de ayuno y favoreciendo el crecimiento de una flora patógena lesionando la mucosa del intestino. El uso de leche humana, aun en pequeños volúmenes, beneficia en los siguientes aspectos como la función inmunitaria, proceso de digestión y absorción de nutrientes, y estímulo del tránsito digestivo. (7)

Los beneficios estarían asociados a una dosis respuesta: a mayor cantidad de leche humana mayor efecto protector (> 50 mL/kg). Sin embargo, se ha observado en un 30% de la leche de “madres prematuras” una ausencia de IL-10, déficit que trepaba al 85% en la leche de madre de niños que desarrollaban ECN (7).

Algunos autores proponen que en el uso de probióticos debe considerarse un estándar de cuidado en RN de pre- término para prevención de ECN. Sin embargo, algunos de ellos son cautelosos por entender que no todos los probióticos tienen el mismo efecto, comparándolos con la elección de antibióticos de acuerdo con el tipo de germen y considerando que los estudios sobre su seguridad aún no son concluyentes (7).

El uso de probióticos no reemplaza el uso de leche humana en la alimentación del recién nacido. Pero incluso con sus evidentes beneficios, debemos tener en cuenta que las necesidades especiales de los prematuros muy pequeños, sobre todo los que pesan menos de

1 kg, (7), para la utilización del mismo, por lo que nuestros pacientes pretermino requieren minerales esenciales para su organismo.

### **3.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENTEROCOLITIS NECROZANTE.**

En la actualidad se describe varios eventos o patologías clínicas asociadas a la presentación de ECN, con base a las teorías fisiopatológicas previamente mencionadas:

1. La prematuridad es el mayor factor de riesgo. Entre menos edad gestacional presente al nacer mayor es el riesgo de ECN, La edad media de gestación de los lactantes con ECN es 30 a 32 semanas, con un peso adecuado para la edad gestacional (EG). Adicionalmente Se ha descrito la persistencia de niveles bajos del factor de crecimiento Insulina–Like como un posible marcador. Ello sugiere que la inmadurez del tracto gastrointestinal (GI) es el principal factor de riesgo (8).

2. Alteraciones en la colonización intestinal por flora habitual, se ha observado en recién nacidos que han requerido hospitalización desde su nacimiento, causas que retrasan la alimentación enteral, y cursan con un espectro antibióticos amplios (8).

3-Alteraciones en la cascada Inflamatoria, con algunos marcadores como la IL6, IL4, factor de necrosis tumoral, inducen al riesgo de ECN (8).

4- Los Eventos hipoxico-isquémicos, que conllevan alteraciones en la perfusión y oxigenación intestinal, que se presenta en ciertas patologías maternas intrauterino, o patologías cardiológicas, hematológicas neonatales (8).

5- Alteraciones secundarias como factor de riesgo para ECN, como la sobre-hidratación y/o falla en la pérdida de peso fisiológica durante la primera semana de vida. (8).

6- Exposición a drogas como la cocaína, definen un riesgo 2,5 veces mayor de ECN, promoviendo la isquemia intestinal por acción vasoconstrictora. (8).

### **3.5 CUADRO CLINICO DE LA ENTEROCOLITIS NECROZANTE**

La clínica del paciente se caracteriza por la presencia de signos y síntomas gastrointestinales inespecíficos (vómito, diarrea, distensión abdominal, sangrado y residuos), cambios radiológicos inespecíficos (asas intestinales distendidas o de la cámara gástrica, pared intestinal edematizada, fijación de asa intestinal) o específicas como neumatosis intestinal, gas en porta y neumoperitoneo, que se puede acompañar de proceso sistémico y alteraciones metabólicas que sugieren un proceso Inflamatorio severo (8).

Pueden presentarse los siguientes tipos de manifestación clínica:

a. Temprana fulminante: frecuente en los recién nacidos a término o cercanos al término, durante la primera semana de vida. Se Caracteriza por compromiso sistémico severo de signos compatibles con necrosis intestinal y sepsis, presentando complicaciones como perforación y peritonitis hasta en un 60 % de los casos (8).

b. Presentación paroxística: Presenta distensión abdominal, íleo y posible infección. El curso posterior varía según la rapidez de un tratamiento adecuado. (8).

c. Presentación Tardía: más frecuente en los recién nacidos pre-termino hacia la segunda semana de vida, la severidad del cuadro puede variar. El curso varía según la rapidez de la del tratamiento y la asociación de diferentes factores de riesgo. (8).

### **3.6 DIAGNOSTICO**

El diagnóstico temprano de la ECN es el factor más importante que determina la evolución. Se logra mediante la observación clínica cuidadosa en busca de signos inespecíficos en los lactantes con riesgo (8).

### **3.6.1 DIAGNOSTICO CLINICO.**

El cuadro clínico de la ECN se caracteriza en signos sistémicos y/o abdominales en algunos casos la combinación de los mismos. (8).

### **3.6.2 SIGNOS SISTÉMICOS**

Dificultad respiratoria, apnea y/o frecuencia cardiaca baja, somnolencia, hipotermia, irritabilidad, presión arterial baja (shock), mala perfusión periférica, acidosis, oliguria, hemorragia. (8).

### **3.6.3 SIGNOS INTESTINALES.**

Dolor o tensión a la palpación abdominal, débitos alimentarios digestivos, vómitos (hemáticos o biliosos), heces acompañadas de sangre, disminución o ausencia de ruidos hidroaereos ,eritema de la pared del abdomen, Ascitis (liquido en la cavidad abdominal localizada persistente). (8).

### **3.7 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.**

No existen pruebas de laboratorio específicas de la ECN, aunque algunas son valiosas para confirmar la impresión diagnostica (8).

### **3.7.1 PRUEBAS HEMATOLÓGICAS**

La plaquetopenia, la acidosis metabólica persistente y datos de trastornos electrolitos como sodio bajo, constituyen la triada más común de signos que nos conlleva a confirmar el diagnóstico. La proteína C reactiva es útil para el diagnóstico y para valorar la respuesta sistémica inflamatoria al tratamiento en la ECN grave (8).

### **3.7.2 PRUEBAS EN HECES**

El examen de heces en busca de sangre e hidratos de carbono se ha utilizado para detectar los casos de ECN. La presencia macroscópica de sangre puede ser una indicación de ECN. (8) nos permite visualizar que hay daño en la mucosa del intestino, con rotura de la integridad del tejido intestinal.

### **3.8 DIAGNOSTICO RADIOLÓGICO.**

El diagnóstico por imágenes como la radiografías del área abdominal AP y lateral con rayo horizontal y de control antes de la 48 horas para detectar el neumoperitoneo, las imágenes radiográficas nos conlleva a observar asas intestinales dilatadas, un asa fija, un patrón gaseoso anormal asumiendo un íleo abdominal o masa, neumatosis intestinal, aire en la vena porta o hepática, neumobilia o neumoperitoneo. (8).

Parámetros a estudiar en radiología sobre ECN, El Patrón gaseoso intestinal, la presencia de gas intramural, la presencia de gas en el sistema porta Aire libre intraperitoneal, Líquido en cavidad abdominal. Estructura espesor y la perfusión la pared intestinal (8).

La interpretación del patrón gaseoso en las radiografías del recién nacido, puede afectarse por otras causas de inespecificidad, por ejemplo la Pre-maturez, el íleo o estado posterior a reanimación Un signo de alarma es la presencia de asas dilatadas de distribución segmentada, y aún más un asa fija dilatada, indicativo de necrosis intestinal (8).

Al evaluar el gas intramural (neumatosis) si se observa en la imagen se debe tener en cuenta que puede ser un signo precoz, incluso puede preceder al cuadro clínico, su presencia no se correlaciona con la mejoría ni la gravedad del paciente. La incidencia de su hallazgo es variable (11% – 98%) y la clínica del recién nacido más la presencia de gas intramural a nivel radiológico, confirman el diagnóstico de ECN. (8). Si se observa aire intraperitoneal la intervención quirúrgica es urgente.

En la ecografía, se evaluará los focos ecogénicos que puedan presentarse a nivel de Hígado, Pared intestinal, intersticio y gas flotante, líquido en cavidad abdominal. (8).

La Ultrasonografía abdominal, tiene como ventajas la visualización directa y en tiempo real del intestino, las vísceras y el líquido peritoneal. (8). que nos permite un diagnóstico específico.

La clasificación imagenológica de la Enterocolitis Necrosante, se define en la siguiente tabla resumen (8).

TIPO DE SIGNO	DESCRIPCION DEL SIGNO
compatibles	1. Distensión gaseosa difusa
	2. Pérdida del patrón gaseoso normal
específicos	1. Neumatosis
	2. Gas portal
Enfermedad avanzada	1. Asa persistente
	2. Neumoperitoneo
	3. Disminución abrupta del gas intestinal con abdomen opaco
	4. Ascitis

**Tabla 1.** Clasificación imagenológica de la Enterocolitis Necrosante

### 3.9 CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

La clasificación de Bell nos permite evaluar el diagnóstico, el tratamiento y pronóstico de los pacientes con ECN, descrita inicialmente en el año de 1978, la cual se basa en hallazgos clínicos y radiológicos, actualizada por la modificación de Walsh y Kleigman, quienes adicionan la descripción de tratamiento según estadio basándose en la gravedad de la ECN. (8)

1. Estadio I (sospecha de ECN): signos y síntomas clínicos, radiografías no diagnósticas o inespecíficas (8).

2. Estadio II (ECN confirmada): signos y síntomas clínicos, neumatosis intestinal en las radiografías. II. a. Enfermedad leve. II.b. Enfermedad moderada con toxicidad sistémica (8).

3. Estadio III (ECN avanzada): signos y síntomas clínicos, neumatosis intestinal y enfermedad grave. III.a. Perforación intestinal inminente. III.b. Perforación intestinal manifiesta (8).

## **2.2. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.**

La pregunta de investigación es si **¿la pentoxifilina disminuye la estancia hospitalaria y mejora la sobrevida en pacientes con enterocolitis necrotizante?** Entonces estudiamos dos hipótesis, una que es la hipótesis nula (H0) y una hipótesis alterna (H1) que es la hipótesis a comprobar, contraria a la hipótesis nula (H0).

### **2.2.1HIPOTESIS NULA**

**H0:** No hay diferencia en la estancia hospitalaria y en la sobrevida de en pacientes con enterocolitis necrotizante, que reciben pentoxifilina en relación a los que reciben dopamina.

### **2.2.2 HIPOTESIS ALTERNA**

**H1:** Existe diferencia en la estancia hospitalaria y en la sobrevida de en pacientes con enterocolitis necrotizante, que reciben pentoxifilina.

### **2.2.3Aceptación o rechazo de la H0.**

El estadístico de prueba a verificar es el valor P que nos dará el número crítico que validará la aceptación o el rechazo de la hipótesis nula (H0) y se rigüe de la siguiente manera:

Se acepta la H0 si el valor P es  $> a 0,05$ .

Se rechaza la H0 si el valor P es  $< a 0,05$ .

## **3 METODOS**

### **3.1Justificacion de la elección del método**

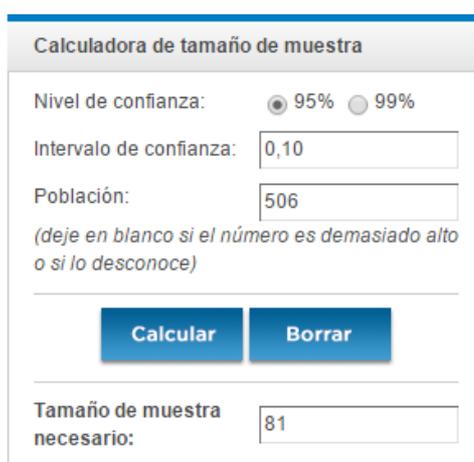
Para este trabajo de investigación se realizó un estudio descriptivo, analítico de casos y controles. Realizando una comparación entre neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III que usaron pentoxifilina como coadyuvante a la terapia antimicrobiana y neonatos que usaron dopamina. Se utilizó el criterio de Bell modificado para estadios de enterocolitis grado II-III,

Descriptivo ya que estudiamos pacientes pretermino posterior a su ingreso sin recogida de datos elaborados en la historia clínica de la autora, que recibieron pentoxifilina o el uso de la dopamina como coadyuvantes a la terapia antimicrobiana, para disminuir su estancia hospitalaria y mejorar la supervivencia del neonato pretermino.

Analítico por que los datos obtenidos, fueron correlacionados se estableció riesgo relativo, y número necesario de pacientes a tratar.

### 3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

El universo del estudio está constituido por los pacientes con Enterocolitis necrotizante, en el periodo comprendido entre el 2013 -2014 en las salas neonatales del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde de Guayaquil, se diagnosticaron 506 casos de enterocolitis necrotizante solo 91 de ellos cumplieron los criterios de inclusión los cuales se encuentran registrados en la base de datos a utilizar en esta investigación.



Calculadora de tamaño de muestra

Nivel de confianza:  95%  99%

Intervalo de confianza:

Población:

*(deje en blanco si el número es demasiado alto o si lo desconoce)*

Tamaño de muestra necesario:

Tamaño de la muestra es de 81 (+/- 10), ajustamos a +10 por el intervalo de confianza y obtenemos 91 pacientes para el estudio.

### **3.2.1. Criterios y procedimientos de la elección de muestra o participantes del estudio**

Esta investigación es estudio observacional descriptivo de casos y controles en neonatos pretermino menor de 36 semanas de gestación y menor de 30 días de vida, que recibieron pentoxifilina como coadyuvante al tratamiento antimicrobiano en enterocolitis Grado II-III, en el área neonatal Hospital Roberto Gilbert Elizalde.

Se estudiaron dos grupos:

Casos:

Grupo A: Neonato pretermino menor a 36 semanas de gestación y menor a 30 días de vida con diagnóstico de enterocolitis Necrozante Grado II-III con utilización Antimicrobiano más pentoxifilina.

Controles:

Grupo B: Neonato pretermino menor a 36 semanas de gestación y menor a 30 días de vida con diagnóstico de enterocolitis Necrozante Grado II-III con utilización de tratamiento convencional, Antimicrobiano mas dopamina.

**Como Criterios de Inclusión:** se empleo, Neonato pretermino menor a 36 semanas de gestación y menor a 30 días de vida con diagnóstico de enterocolitis Necrozante Grado II-III.

**Como Criterios de Exclusión:** pacientes con patología cardiaca, pacientes con malformaciones congénitas, Hemorragia intraventricular Grado II-III, Neonatos a término.

### **3.2.2. Procedimiento de recolección de la información**

Se realizo a través del sistema Servintec que reporta el cuadro clínico, radiológico, laboratorio, diagnostico, tratamiento de la enterocolitis necrotizante, se recolecto la información en formulario realizado en programa de Excel, Se recabo información de todos los neonatos con diagnostico confirmado de enterocolitis Necrotizante ingresando al estudio los que cumplían los criterios para el mismo.

### 3.2.4. Técnicas de recolección de la información

En la base de datos de la investigación constan las variables a estudiar, con las que se pretendió comprobar, la eficacia de la pentoxifilina en neonatos pretermino con diagnostico de enterocolitis necrotizante en el área de Neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, estas variables se dividen en dos grupos los cuales se exponen a continuación:

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE TECNICA</b>
Pentoxifilina	Reporte documental
Estancia hospitalaria	Reporte documental
Sobrevida	Reporte documental
Dopamina	Reporte documental
Neonatos pretermino con enterocolitis necrotizante	Reporte documental
Clínica de enterocolitis	Reporte Documental
Acidosis Metabólica	Reporte Documental
SOH (+)	Reporte Documental
ECN por radiología	Reporte Documental
Antibioticos	Reporte Documental
Ayuno	Reporte Documental
Sepsis	Reporte Documental
Complicaciones	Reporte Documental
Cirugía	Reporte Documental
Mortalidad	Reporte Documental

### 3.2 Técnicas de análisis estadístico

-Para el análisis de las variables de este estudio se uso el programa estadístico SPSS20, Las variables se presenta en tablas las cuantitativas, se utilizó también graficas en barras, siendo estudio de casos y controles se utilizaron barras comparativas, usando los resultados de Anova para valorar las significancia estadística, el intervalo de confianza, se estudió riesgo relativo, riesgo absoluto, número necesario de pacientes a tratar.

-Registros de historia clínica del departamento de Información y Estadísticas del sistema Servintec del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

-Programa SPSS versión 21.

-Excel 2013.

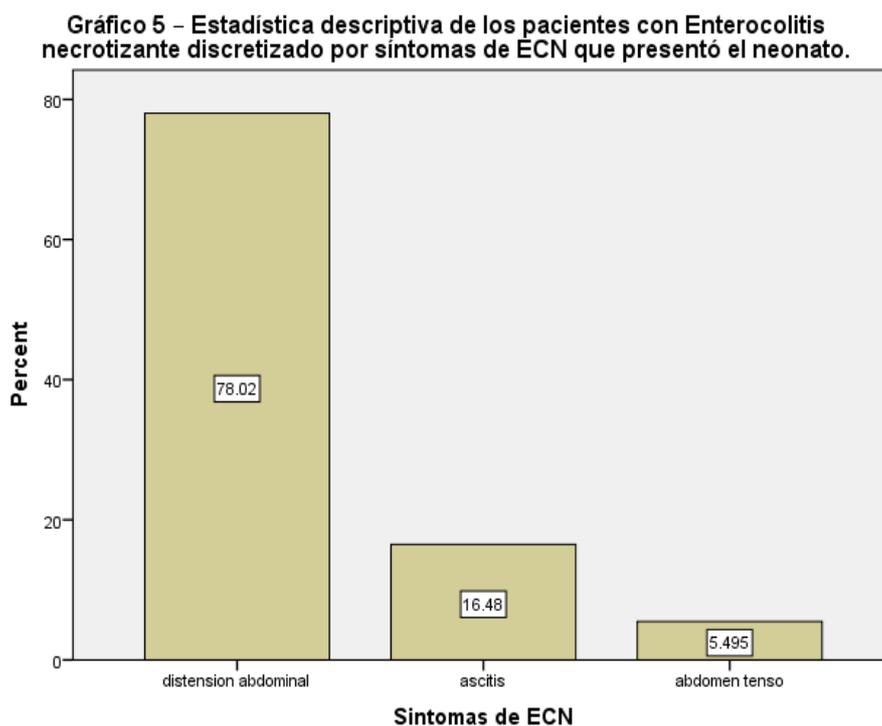
### **3.4 Variables**

#### **3.4.1 Operacionalización de las variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO</b>
Pentoxifilina	Uso y tratamiento con pentoxifilina	Categórica cuantitativa independiente
Estancia hospitalaria	Días que estuvieron hospitalizados	Categórica cuantitativa independiente
Sobrevida	Pctes que sobrevivieron	Categórica cuantitativa independiente
Dopamina	Uso y tratamiento Dopamina	Categórica cuantitativa independiente
Neonatos pretermino con enterocolitis necrotizante	Categorizados en enterocolitis estadio II-III	Categórica cuantitativa dependiente
Clínica de enterocolitis	Signos y síntomas de enterocolitis necrotizante	Categórica Cualitativa dependiente
Acidosis Metabólica	Pcte que presentaron acidosis metabólica	Categórica Cualitativa Independiente
SOH (+)	Presentación sangre oculta en heces (+)	Categórica Cualitativa independiente
ECN por radiología	Clasificación de ECN por radiología	Categórica Cualitativa independiente
Antibioticos	Duración del tratamientos con antibióticos	Categórica Cualitativa dependiente
Ayuno	Días de ayuno requirieron con el uso de Pentoxifilina	Categórica Cuantitativa independiente
Sepsis	Estuvieron asociados a sepsis con germen aislamiento	Categórica Cualitativa independiente
Complicaciones	Presentación de complicaciones con el uso de pentoxifilina	Categórica Cualitativa independiente
Cirugía	Pacientes que requirieron Cirugía	Categórica Cualitativa independiente

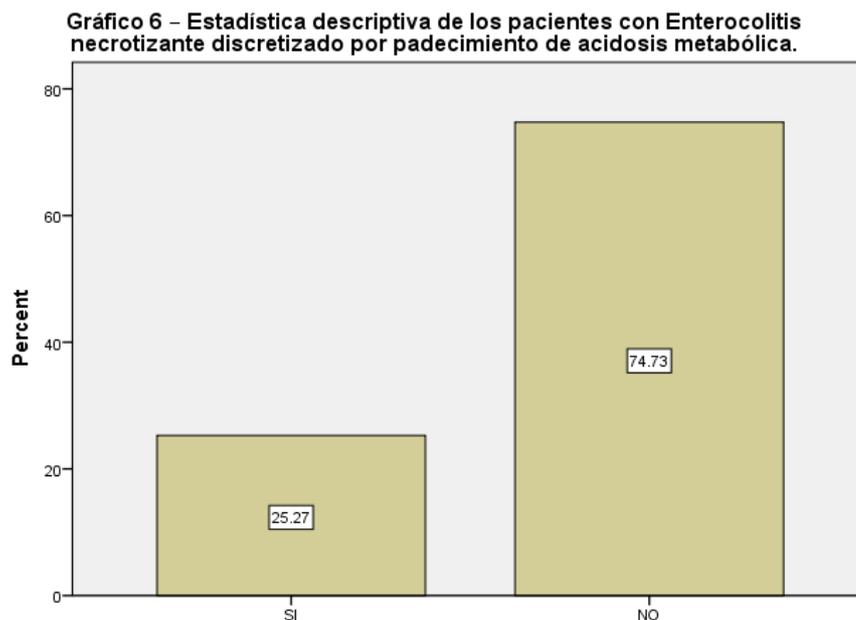
#### **4.1 PRESENTACION DE LOS RESULTADOS**

## 1.-Sintomatología al momento del diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III en neonato pretermino.



En esta parte de la investigación observamos que los 91 pacientes están divididos en 3 grupos según los síntomas que presentaron. El grupo más alto es distensión abdominal el cual tiene 71 pacientes representado con un 78,02% del total, seguido por ascitis que lo padecieron 15 pacientes representando el 16,48% y al final se encuentra el grupo que padeció abdomen tenso con solo 5 pacientes y representa un 5,50% del total de la muestra.

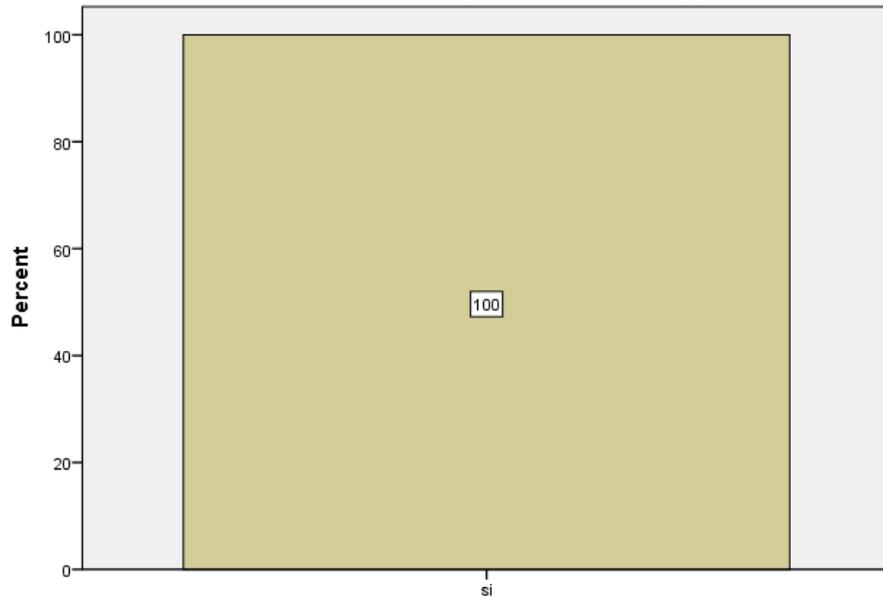
**2.-Discretización en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según presencia de acidosis metabólica.**



La investigación revela que el 74,73% de los neonatos no presento de acidosis metabólica de los cuales son 68 de los 91 pacientes y los 23 restantes sí padecieron de acidosis metabólica representados con un 25,27% del total.

**3.- Presentación en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, con Sangre Oculta en Heces.**

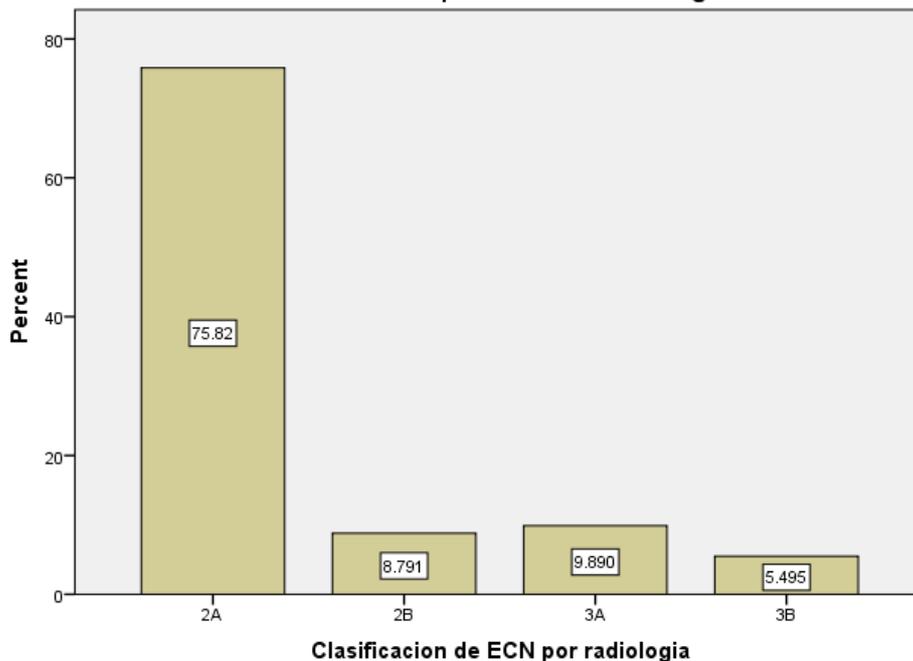
**Gráfico 7 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante discretizado por presentar SOH (+).**



El estudio reveló que todos los neonatos presentaron sangre oculta en heces (+).

**4.- Clasificación en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, por signos radiológicos, de acuerdo a la escala de Bell.**

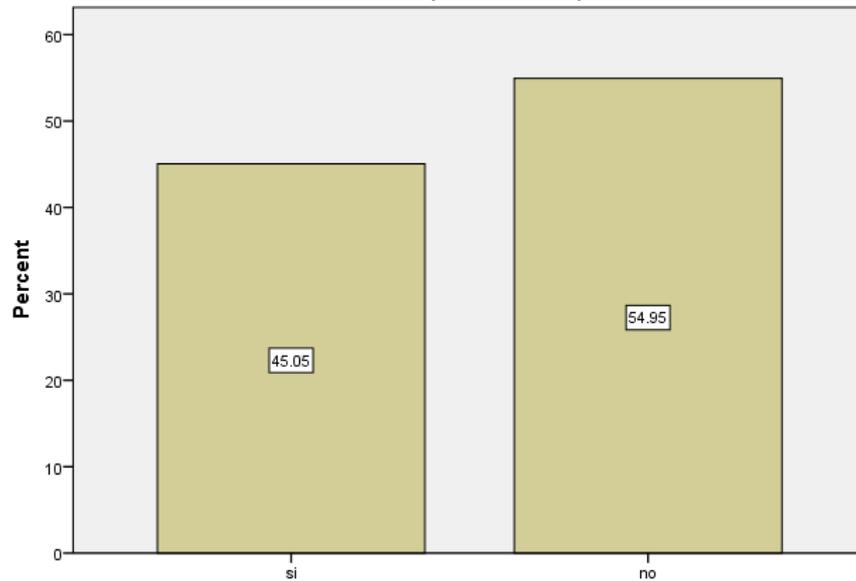
**Gráfico 8 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante clasificado por exámenes radiológicos.**



Los exámenes radiológicos de los 91 neonatos se dividieron en 4 grupos de los cuales el grupo 2<sup>a</sup> fueron 69 pacientes que representan el 75,82%, seguido por el grupo 3A que fueron 9 pacientes y representaron el 9,89% del total de entrevistados, en tercer lugar se encuentran 8 pacientes que pertenecen al grupo 2B representados con un 8,79% y al final 5 pacientes que pertenecen al grupo 3B con una representación del 5,50% del total de pacientes.

**5.-Distribución de los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según usó de pentoxifilina o Dopamina como coadyuvante de la terapia antimicrobiana.**

**Gráfico 9 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante discretizado por el uso de pentoxifilina.**



En esta sección se analiza la frecuencia del uso de la pentoxifilina el cual como resultado obtuvimos que 41 neonatos la usaron y representa un 45,05% y los que no la usaron fueron 50 pacientes y representan un 54,95%.

**6.-Efectos adversos en pacientes con el uso de pentoxifilina**

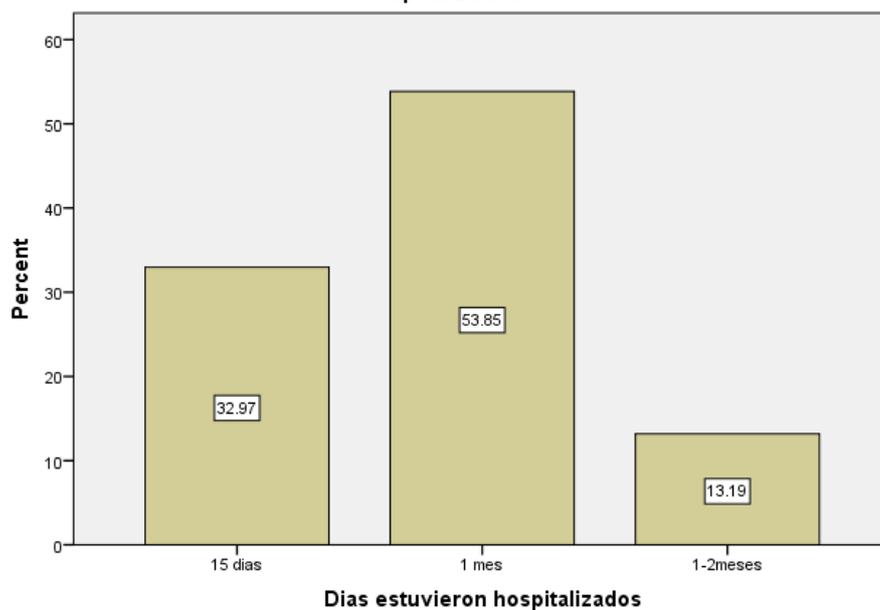
Tabla 13 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante discretizado por los efectos adversos por el uso de pentoxifilina.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	0	0	0

Los hallazgos revelaron que no existen efectos adversos en los pacientes que usaron pentoxifilina como tratamiento para la ECN

**7.-Estancia hospitalaria de los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, en el área neonatal.**

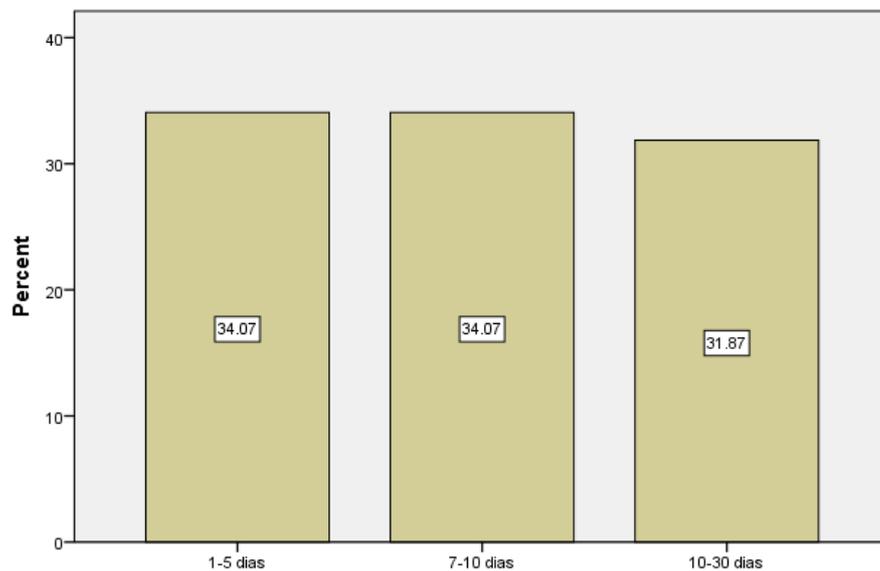
**Gráfico 14 - Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante discretizado por los días que los neonatos estuvieron hospitalizados.**



En los días que estuvieron hospitalizados los 91 neonatos se obtuvo que 30 de ellos estuvieron 15 días hospitalizados y representan un 32,97%, seguido por 49 pacientes que estuvieron hospitalizados 1 mes los cuales representan un 53,85% y al final los que permanecieron hospitalizados entre más de un mes y dos meses los cuales fueron 12 pacientes y representan un 19,13% del total de la muestra.

**8.-Días de ayuno que requirieron los neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, que se administró pentoxifilina como tratamiento coadyuvante a la terapia antimicrobiana.**

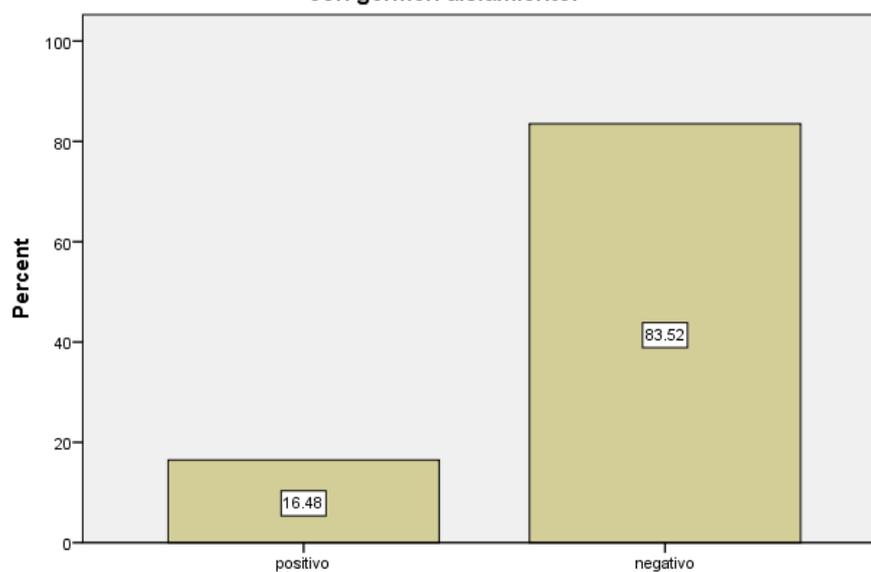
**Gráfico 15 –Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por los días de ayuno que los neonatos requirieron.**



Los días que requirieron ayuno los neonatos se distribuyeron en 3 grupos. Los que van de entre el 1er día hasta el 5to son 31 neonatos de los 91 con una representatividad del 34,07%, seguido los que van de entre el día 7 hasta el día 10 los cuales fueron 31 neonatos con una representatividad del 34,07% y al final los que estuvieron entre el día 10 hasta el día 30 los cuales fueron 29 neonatos y representan el 31,87% del total de la muestra.

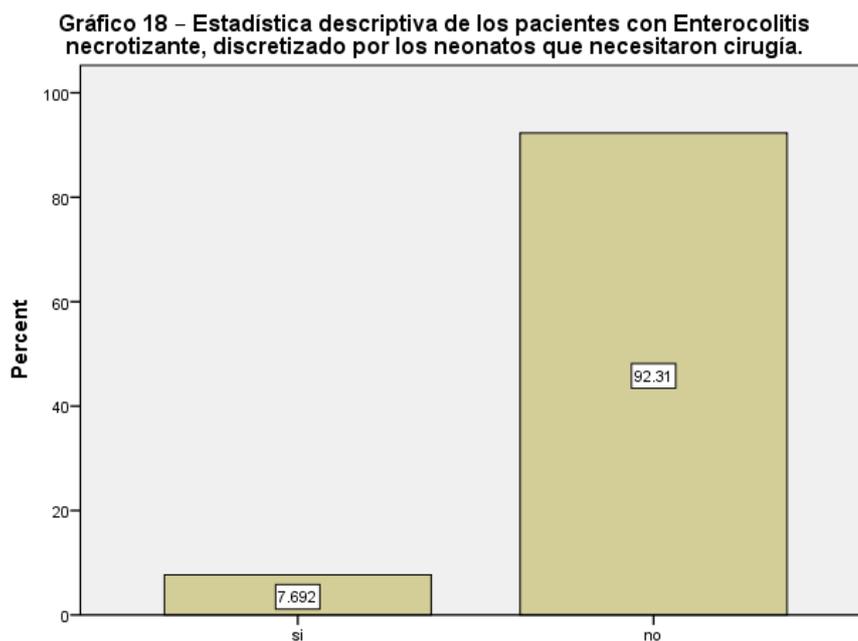
**9.-Distribución de los pacientes pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, según la asociación de sepsis con germen aislado.**

**Gráfico 17 - Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por los neonatos que estuvieron asociados a sepsis con germen aislamiento.**



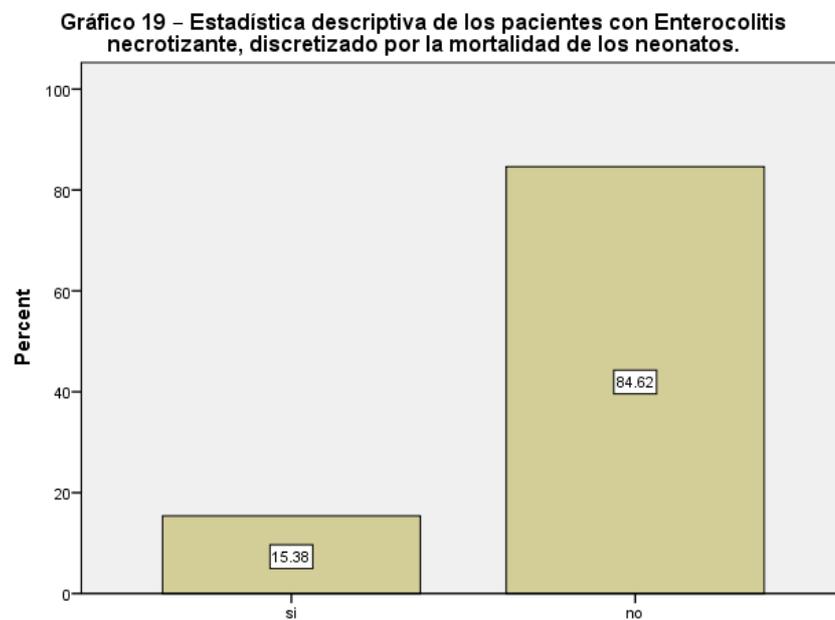
Los neonatos que estuvieron asociados a sepsis con germen aislamiento se dividen en 2 grupos, los positivos que conforman 15 pacientes con una representatividad del 16,48% y los negativos que fueron 76 y que representan el 83,52% del total de la muestra.

**10.-Requerimiento de cirugía en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III.**



En esta sección se muestra que solo 7 de los 91 casos requirieron de cirugía los cuales representan un 7,69% del total de casos y los 84 restantes no requirieron cirugía lo cual representan un 92,31% del total de la muestra.

**11.-Mortalidad de pacientes en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante grado II-III, que se administró pentoxifilina como coadyuvante al tratamiento antimicrobiano.**



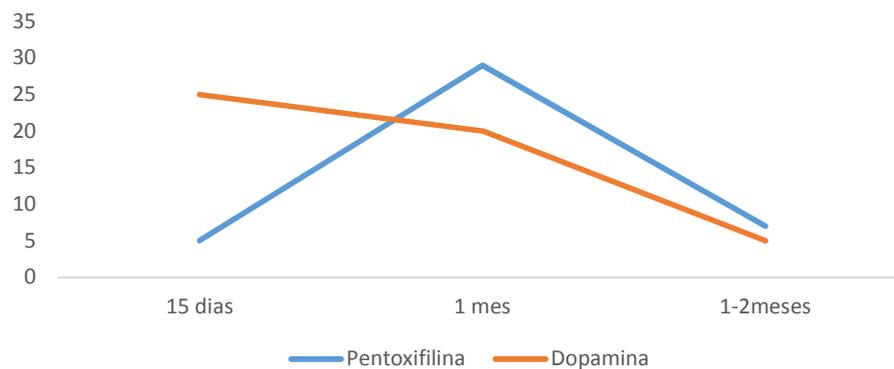
En la sección de la mortalidad se observa que el 15,38% de los neonatos fallecieron los cuales fueron 14, los 77 restantes siguen en tratamiento y representan el 84,62% del total de la muestra.

**12.-Estancia hospitalaria – distribución de la estancia hospitalaria en pacientes con enterocolitis necrotizante estadio II-III, según tratamiento coadyuvante con pentoxifilina y dopamina.**

Tabla 20 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por los días de estancia hospitalaria entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina

Fármaco	15 días	1 mes	1-2meses	Total
Pentoxifilina	5	29	7	41
Dopamina	25	20	5	50
Total	30	49	12	91

Grafico 20 - Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por los días de estancia hospitalaria entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina

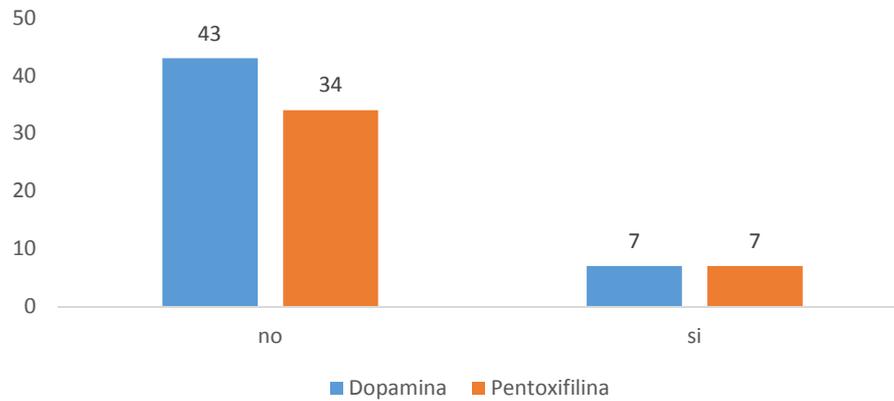


**13.-Mortalidad – neonatos con enterocolitis necrotizante estadio ii-iii según la mortalidad y grupo de estudio con pentoxifilina y dopamina.**

Tabla 21 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por mortalidad entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina

Fármaco	no	si	Total
Dopamina	43	7	50
Pentoxifilina	34	7	41
Total	77	14	91

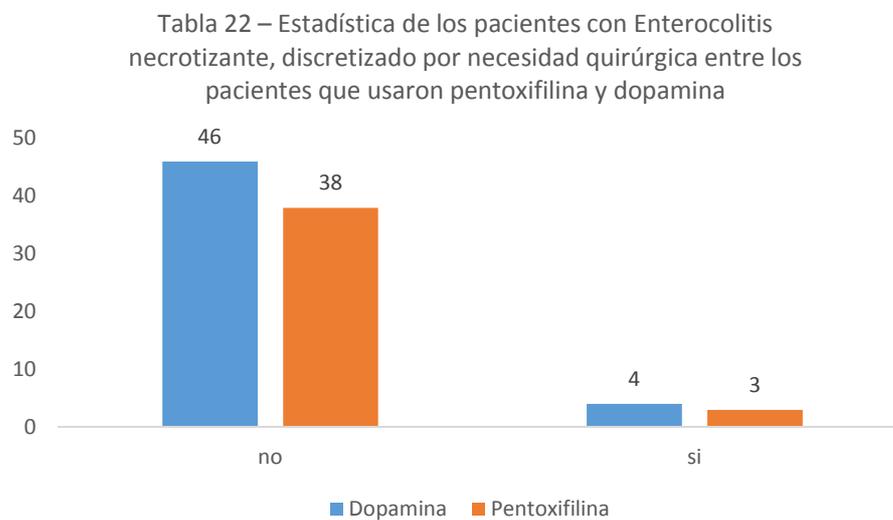
Gráfico 21 – Estadística descriptiva de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por mortalidad entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina.



**14.- Cirugía – neonatos preterminos con enterocolitis necrotizante que requirieron tratamiento quirúrgico según grupo de estudio con uso de pentoxifilina y dopamina.**

Tabla 22 – Estadística de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por necesidad quirúrgica entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina

Fármaco	no	si	Total
Dopamina	46	4	50
Pentoxifilina	38	3	41
Total	84	7	91



### 15.-Tabla Anova para comprobación de hipótesis nula

HO: No hay diferencia en la estancia hospitalaria y en la sobrevida de pacientes con enterocolitis necrotizante, que reciben pentoxifilina en relación a los que reciben dopamina.

TABLA 20. ANOVA para contrastar la hipótesis nula - Usaron pentoxifilina

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					si	41		
no	50	1.56	.500	.057	1.44	1.67	1	2
Total	91	1.55	.500	.052	1.45	1.65	1	2

#### ANOVA

Usaronpentoxifilina

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.080	1	.060	.0623	.771
Within Groups	22.447	90	.233		
Total	22.527	91			

El valor P de la prueba de varianza nos muestra que es de 0,0623 lo cual está por encima del nivel de significancia que es de 0,05 necesario para aceptar la hipótesis nula por lo tanto existe evidencia estadística para aceptar la hipótesis nula (H0) que muestre que no hay diferencia en la estancia hospitalaria y en la sobrevida de en pacientes con enterocolitis necrotizante, en los pacientes que reciben pentoxifilina en relación a los que reciben dopamina. Esto quiere decir que el tratamiento es poco efectivo por lo que se acepta la hipótesis nula (H0).

### 16.- Riesgo relativo y número necesario a tratar con pentoxifilina.

**TABLA 21. Tabla de pronóstico**

TRATAMIENTO			
Estudio caso control	Pacientes con pobre respuesta	Buena respuesta al tratamiento	Total
Grupo caso(Pentoxifilina)	36 'a	5 'b	41
Grupo Control (Dopamina)	7 'c	43 'd	50
<b>Total</b>	14	77	91

### CÁLCULOS

- $Y = a/a+b$  bó porcentaje de eventos en el grupo experimental.(PEE)
- $X = c/c+d$  dó porcentaje de eventos en el grupo control. (PEC)
- RR (riesgo relativo) =  $Y/X$
- RRR (reducción del riesgo relativo) =  $1-RR$
- RRA (reducción del riesgo absoluto) =  $X-Y$  [ó PEC – PEE]
- NNT (número necesario de pacientes a tratar) =  $1 / RRA$

$Y = a/a+b = 36/41 = 0,88$	PPE = 88%
$X = c/c+d = 7/50 = 0,14$	PEC = 14%
$RR = Y/X = 0,88/0,14 = 0,19$	<1 = bajo riesgo, 1 no hay cambio, >1=aumento de riesgo
$RRR = 1-RR = 1-0,19 = 0,81$	RRR en 81%
$RRA = Y - X = 0,88-0,14 = 0,74$	RRA en un 74%
$NNT = 1/RRA = 1/0.74 = 1.35$	Se tiene que tratar a un paciente a la vez para que mejore

### INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

$$SE = \sqrt{\frac{Y(1-Y)}{a+b}} + \sqrt{\frac{X(1-X)}{c+d}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,88(1-0,88)}{36+5}} + \sqrt{\frac{0,14(1-0,14)}{7+43}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,11}{41}} + \sqrt{\frac{0,12}{50}}$$

$$SE = \sqrt{0,003 + 0,024}$$

$$SE = 0,16$$

$$IC = 16\% X \pm 1,96$$

$$IC = \pm 31$$

$$RRA = 74\% (IC 95\% de \pm 31)$$

$$RRA = 74\% (IC 95\% de 43 a 105)$$

$$NNT = 100/105 a 100/43 = 1 a 2$$

Riesgo relativo 0.19 que es menor a 1 indica bajo riesgo de asociación al tratamiento con el pronóstico de la respuesta al mismo, al comparar el grupo de pentoxifilina con el grupo que recibió dopamina.

-Con un índice de confianza del 95% encontramos que se debe tratar dos pacientes para que uno mejore.

**17.-Riesgo relativo y número necesario a tratar con pentoxifilina en relación a la estancia hospitalaria**

**TABLA 22. Tabla de pronóstico**

<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>			
<b>Estudio caso control</b>	<b>Pacientes con menor estancia hospitalaria</b>	<b>Pacientes con mayor estancia hospitalaria</b>	<b>Total</b>
Grupo caso (Pentoxifilina)	5 'a	36 'b	41
Grupo Control (Dopamina)	21 'c	29 'd	50
<b>Total</b>	26	65	91

**CÁLCULOS**

- $Y = a/a+b$  porcentaje de eventos en el grupo experimental.(PEE)
- $X = c/c+d$  porcentaje de eventos en el grupo control. (PEC)
- RR (riesgo relativo) =  $Y/X$
- RRR (reducción del riesgo relativo) =  $1-RR$
- RRA (reducción del riesgo absoluto) =  $X-Y$  [ó PEC – PEE]
- NNT (número necesario de pacientes a tratar) =  $1 / RRA$

$Y = a/a+b = 5/41 = 0,12$	PPE = 12%
$X = c/c+d = 21/50 = 0,42$	PEC = 42%
$RR = Y/X = 0,12/0,42 = 0,29$	<1 = bajo riesgo, 1 no hay cambio, >1=aumento de riesgo
$RRR = 1-RR = 1-0,29 = 0,71$	RRR en 71%
$RRA = X - Y = 0,42-0,12 = 0,30$	RRA en un 30%
$NNT = 1/RRA = 1/0.74 = 3,33$	Por Cada 3 pacientes 1 disminuye la estancia hospitalaria

### INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

$$SE = \sqrt{\frac{Y(1-Y)}{a+b}} + \sqrt{\frac{X(1-X)}{c+d}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,12(1-0,12)}{5+36}} + \sqrt{\frac{0,42(1-0,42)}{21+29}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,11}{41}} + \sqrt{\frac{0,24}{50}}$$

$$SE = \sqrt{0,003} + \sqrt{0,004}$$

$$SE = \sqrt{0,003 + 0,004}$$

$$SE = 0,08$$

$$IC = 8\% X \pm 1,96$$

$$IC = \pm 15,68$$

$$RRA = 30\% (IC 95\% de \pm 15,68)$$

$$RRA = 30\% (IC 95\% de 14 a 46)$$

$$NNT = 100/46 a 100/14 = 2 a 7$$

El riesgo relativo de 0.29 menor a 1 indica bajo riesgo de asociación del tratamiento utilizado con la estancia hospitalaria.

El número necesario de pacientes a tratar mostró que por cada 3 pacientes solo 1 disminuye la estancia hospitalaria.

**18.-Riesgo de mortalidad en neonatos pretermino con diagnóstico de enterocolitis necrotizante Grado II-III que usaron pentoxifilina o dopamina.**

**TABLA 23. Tabla de pronóstico**

<b>MORTALIDAD</b>			
<b>Estudio caso control</b>	<b>Pacientes con mortalidad hospitalaria</b>	<b>Pacientes con no mortalidad hospitalaria</b>	<b>Total</b>
Grupo caso(Pentoxifilina)	7 'a	34 'b	41
Grupo Control (Dopamina)	7 'c	43 'd	50
<b>Total</b>	14	77	91

**CÁLCULOS**

- $Y = a/a+b$  porcentaje de eventos en el grupo experimental.(PEE)
- $X = c/c+d$  porcentaje de eventos en el grupo control. (PEC)
- $RR$  (riesgo relativo) =  $Y/X$
- $RRR$  (reducción del riesgo relativo) =  $1-RR$
- $RRA$  (reducción del riesgo absoluto) =  $X-Y$  [ó  $PEC - PEE$ ]
- $NNT$  (número necesario de pacientes a tratar) =  $1 / RRA$

$Y = a/a+b = 7/41 = 0,17$	$PPE = 17\%$
$X = c/c+d = 7/50 = 0,14$	$PEC = 14\%$
$RR = Y/X = 0,17/0,14 = 1,21$	$<1 =$ bajo riesgo, $1$ no hay cambio, $>1=$ aumento de riesgo
$RRR = 1-RR = 1-1,21 = 0,21$	$RRR$ en 21%
$RRA = X-Y = 0,14-0,17 = -0,03$	$RRA$ en un 3%
$NNT = 1/RRA = 1/-0.03 = 33,33$	Cada 33 pacientes se salvan cada 41 tratados

### INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%

$$SE = \sqrt{\frac{Y(1-Y)}{a+b}} + \sqrt{\frac{X(1-X)}{c+d}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,17(1-0,17)}{7+34}} + \sqrt{\frac{0,14(1-0,14)}{7+43}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{0,14}{41}} + \sqrt{\frac{0,12}{50}}$$

$$SE = \sqrt{0,003} + \sqrt{0,002}$$

$$SE = \sqrt{0,003 + 0,002}$$

$$SE = \sqrt{0,003 + 0,002}$$

$$SE = 0,07$$

$$IC = 7\% X \pm 1,96$$

$$IC = \pm 13,72$$

$$RRA = 3\% \text{ (IC 95\% de } \pm 13,72)$$

$$RRA = 3\% \text{ (IC 95\% de -11 a 17)}$$

$$NNT = 100/-11 \text{ a } 100/17 = 0 \text{ a } 6$$

La relación entre el riesgo relativo y la mortalidad del paciente es del 1.21% a la alza, esto quiere decir que la mortalidad es mayor a 1 y existe riesgo alto de muerte sin embargo, el intervalo de confianza de 95 +- 13,72 nos dice que puede ser una consecuencia del azar.

## 4.2 DISCUSIÓN

La enterocolitis Necrozante es una enfermedad crítica del neonato con cuadro clínico y radiológico que permite clasificar el grado de magnitud de la misma, sigue causando alta mortalidad y morbilidad, en los estudios realizados en la maternidad Concepción Palacios de Venezuela se caracteriza por una baja incidencia y alta mortalidad en neonatos con diagnóstico realizado del 4.19% de los casos estudiados, La Enterocolitis Necrotizante está relacionado junto a otras causas patológicas asociados a bacteriemia , micosis , virosis sistémicas severas por lo que es difícil la definición exacta de enterocolitis en los recién nacidos con cuadros digestivo severos(14)

En el grafico 1 observamos que los 91 pacientes están divididos en 3 grupos según los síntomas que presentaron. El grupo más alto es distensión abdominal el cual tiene 71 pacientes representado con un 78,02%, como nos describe la literatura siendo la distención de la cámara gástrica más frecuente(8) del total, seguido por ascitis que lo padecieron 15 pacientes representando el 16,48% y al final se encuentra el grupo que padeció abdomen tenso con solo 5 pacientes y representa un 5,50% del total de la muestra, como es detallado en la literatura la sintomatología gastrointestinal es inespecífica (vómitos , diarrea, sangrado, residuos), distensión de la cámara gástrica , edema de pared, cumpliendo así los criterios clínicos de clasificación de enterocolitis necrotizante (8).

Una de las complicaciones más frecuentes de la enterocolitis necrotizante es la acidosis Metabólica en nuestro estudio de los 91 pacientes, 23 padecieron de acidosis metabólica representados con un 25,27% ,pruebas sanguíneas sugerentes de enterocolitis son la Trombocitopenia , acidosis metabólica persistente , hiponatremia es la triada más común de signos que nos ayudan a confirmar el diagnóstico como está demostrado en nuestro estudio para la clasificación de enterocolitis necrozante II-III (8)

Otros de los estudios diagnósticos de la enterocolitis necrozante es mediante imágenes como la radiografía pueden revelar edema de pared , asa intestinal fija en los estudios sucesivos ,

presencia de una masa neumatosis intestinal, (el patrón radiológico de referencia para confirmar el diagnóstico, aire en la vena porta o hepática , o neumoperitoneo (8) En nuestro estudio Grafico 4, Los 91 neonatos se dividieron en 4 grupos de los cuales el grupo 2ª fueron 69 pacientes que representan el 75,82%, seguido por el grupo 3A que fueron 9 pacientes y representaron el 9,89% del total de entrevistados, en tercer lugar se encuentran 8 pacientes que pertenecen al grupo 2B representados con un 8,79% y al final 5 pacientes que pertenecen al grupo 3B con una representación del 5,50% del total de pacientes que está relacionado con lo descrito en la literatura con un porcentaje alto de diagnóstico de imágenes en enterocolitis que nos permite observar que grado de la misma presenta o no , y sin son de probable cirugía al tener imágenes radiológicas de Neumoperitoneo. El más frecuente de los signos radiológico en nuestro estudio fue dilatación de asas intestinales, pero es inespecífico.

La pentoxifilina , como xantina , posee un efecto inhibitorio del factor de necrosis tumoral – alfa (TNF)en monocitos y macrófagos , inhibidor de la fosfodiesterasa), como se ha demostrado en reducir el riesgo de sepsis tardía mayor de 7 días en neonatos prematuros , sin efectos adversos demostrables , las pruebas actuales sugieren que el uso de pentoxifilina como coadyuvante a los Antibióticos en la enterocolitis necrozante asociada a sepsis neonatal disminuye la mortalidad sin causar efectos adversos (14). El estudio realizado en nuestra unidad neonatal demostró la frecuencia del uso de la pentoxifilina el cual como resultado obtuvimos que 41 neonatos la usaron y representa un 45,05% con beneficio bajo en relación a la disminución de la estancia hospitalaria y sobrevida del paciente en relación a los que no la usaron fueron 50 pacientes y representan un 54,95%.

En los estudios encontrados por Medina y Col los cuales establecen que la mortalidad es significativamente menor en la etapa I, y que a mayor estadio la mortalidad aumenta, la utilización profiláctica de ella logra disminuir el grado de isquemia de las asas intestinales lesionadas , se preservan las reservas de adenosin trifosfato del paciente , se logra la integridad estructural con reparación anatómica y formación de colaterales (14), En los pte estudiados tenemos 5 pacientes que recibieron pentoxifilina por 3 días y representan un 5,50% del total de pacientes, con remisión de su sintomatología por enterocolitis necrozante,

seguido por los que se trataron 5 días los cuales fueron 30 pacientes los que representan un 32,97%, mejoría relativa de su sintomatología digestiva, en la mayoría de los pacientes, y al final los que fueron tratados 7 días que fueron 6 neonatos y representan el 6,59% del total de la muestra.

El manejo quirúrgico en menores de 28 semanas de gestación se estima en 30-50%, y un tercio con un índice de mortalidad alto (17). El neumoperitoneo es un hallazgo que se observa en la imagen radiológica que se presenta en los últimos estadio de la enterocolitis necrozante que se encuentra entre 12-50% y requieren cirugía (4) en los casos estudiados se muestra que solo 7 de los 91 casos requirieron de cirugía los cuales representan un 7,69% del total de casos que tuvieron que someterse a cirugía por presentar un estadio avanzado III B, a pesar de haber utilizado pentoxifilina o dopamina. En el cuadro discretizado sección de la mortalidad, se observa que el 15,38% de los neonatos fallecieron del total de la muestra. La baja mortalidad en relación a la literatura probó está relacionada con un grupo menor de pretermino de más de 28 semanas de gestación.

En la tabla 20 comparativa de los días de estancia hospitalaria, se observa que más estancia tuvieron los pacientes que usaron pentoxifilina que los que usaron dopamina.

En la tabla comparativa de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por mortalidad entre los pacientes que usaron pentoxifilina y dopamina (Tabla 21) se mantuvieron en números iguales ya que la mortalidad fue 7, realizando un porcentaje 15.38% pacientes estudiados.

En la tabla 22 comparativa de los pacientes con Enterocolitis necrotizante, discretizado por necesidad quirúrgica entre los pacientes que usaron pentoxifilina 3.9% y dopamina (Tabla 22) revela que de los 50 pacientes que usaron dopamina solo entraron a cirugía 4 (3.9%) pacientes y de los 41 que usaron pentoxifilina solo 3 (3.7%) pacientes entraron a cirugía.

En la tabla ANOVA (tabla 20) se ingresó los datos de los 91 pacientes para probar la hipótesis de nuestro estudio. La correlación nos indica que los datos son bastante significativos. El valor P de la prueba de varianza (F) nos muestra que es de 0,0623 lo cual está por arriba del nivel de significancia que es de 0,05 por lo tanto existe evidencia estadística de que no hay diferencia en la estancia hospitalaria y en la sobrevida de en pacientes con enterocolitis necrotizante, que reciben pentoxifilina.

En la tabla de pronóstico - tratamiento (Tabla21), Riesgo relativo 0.19 que es menor a 1 indica bajo riesgo de asociación al tratamiento con el pronóstico de la respuesta al mismo, al comparar el grupo de pentoxifilina con el grupo que recibió dopamina.

Con un índice de confianza del 95% encontramos que se debe tratar dos pacientes para que uno mejore.

En la tabla de pronóstico - estancia hospitalaria (Tabla 22), El riesgo relativo de 0.29 menor a 1 indica bajo riesgo de asociación del tratamiento utilizado con la estancia hospitalaria.

El número necesario de pacientes a tratar mostro que por cada 3 pacientes solo 1 disminuye la estancia hospitalaria.

En la tabla de pronóstico - mortalidad (Tabla 23), La relación entre el riesgo relativo y la mortalidad del paciente es del 1.21% a la alza, esto quiere decir que la mortalidad es mayor a 1 y existe riesgo alto de muerte sin embargo, el intervalo de confianza de 95 +- 13,72 nos dice que puede ser una consecuencia del azar.

## **5. CONCLUSIONES**

- Se observó que en las dos poblaciones de estudio de similares características, los pacientes que usaron pentoxifilina tuvieron una estancia hospitalaria media aproximadamente de 30 días versus las que no lo recibieron que tuvieron una estancia media de 15 días.
- En los resultados demostrados, no existe evidencia significativa que mejore la supervivencia en pacientes con enterocolitis necrotizante, que utilizaron pentoxifilina, que se demuestra en la tabla 20 de nuestro estudio.
- En este estudio no se ha podido demostrar la efectividad de la pentoxifilina como coadyuvante en el tratamiento en los neonatos prematuro con enterocolitis necrotizante Grado II-III ya que ha sido poco efectiva.
- Nuestro estudio demostró en los casos estudiados que los neonatos que utilizaron pentoxifilina, no presentaron efectos adversos con el uso de la pentoxifilina.

## **6. VALORACION CRITICA DE LA INVESTIGACION**

- La enterocolitis necrozante es una de las patologías más frecuentes, devastadoras y difíciles de erradicar, es una de las causas que incrementa la morbilidad y mortalidad en las unidades críticas neonatales con mayor porcentaje en neonato pretermino y de bajo peso al nacer, este estudio de investigación nos aporta datos sobre los grados de enterocolitis y su probabilidad quirúrgica si no es manejado a tiempo para evitar seria complicaciones a futuro incrementando la mortalidad de la misma.
- Nuestro estudio realizado en neonatos pretermino no evidencio una marcada mejoría clínica en el grupo de paciente que usó pentoxifilina; hay que tener en cuenta que nuestra muestra es pequeña, por lo que los resultados deberían interpretarse con cuidado.
- Sugiero estudios multicéntricos en neonatos a término y pretermino con muestra grande para verificar la validez del uso de pentoxifilina en pacientes con Enterocolitis necrotizante en etapa neonatal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1.-Association of Inhibitors of Gastric Acid Secretion and Higher Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low-Birth-Weight Infants.

2.-Características de recién nacidos con enterocolitis necrotizante en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia Javier Torres, MD<sup>1</sup>, Laura Lorena Espinosa<sup>2</sup>, Ángela Marcela García<sup>2</sup>, Alejandra María Mideros<sup>2</sup>, Enrique Usubillaga Vol. 42 N° 4, 2011 (Octubre-Diciembre)

3.-Enterocolitis necrotizante y transfusión de concentrado de hematíes josemanuelrodriguez – miguel hospital clínica Barcelona II jornada de medicina transfusional de la sociedad catalano-Balear de transfusión sanguínea 25 mayo 2011

4.-Enterocolitis necrotizante y perforaciones intestinales en prematuros de muy bajo peso. ¿Cuál es la mejor opción quirúrgica? Y. Argumosa Salazar, M.S. Fernández Córdoba, J. González Piñera, E. Hernández Anselmi, M. Baquero Cano<sup>1</sup>, C. Medina Monzón<sup>1</sup>, A. Rubio Ruiz<sup>1</sup>, A. Martínez Gutiérrez<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

5.-Enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung Garrido Flores, Matías<sup>1</sup>. Vera San Martín, María<sup>2</sup> <sup>1</sup>Interno de Medicina, Universidad de Santiago de Chile <sup>2</sup>Médico Pediatra Neonatóloga, Jefa de Servicio de Neonatología. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2010, Vol 7, N° 2. ISSN 0718-0918

6.-Enterocolitis-necrotizante [www.svpediatria.org/index.php?.....](http://www.svpediatria.org/index.php?.....) Kathleen M. Dominguez, MD, R. Lawrence Moss, MD\* Jueves, 28 de Agosto de 2014 .

7.-Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante (ECN) Carlos Alberto Fustiñana Rev. Hosp. Ital. B. Aires Vol 31 | N° 4 | Diciembre 2011

8.-Guía de práctica clínica de enterocolitis necrotizante 2010 hospital universitario San Ignacio Gloria Cecilia Ruíz Montoya Neonatóloga Miguel Andrés Otálora Baquero Neonatólogo Sandra V. Barrera Martínez Pediatra <http://clasemedicina.files.wordpress.com/2012/03/guia-de-practica-clinica-enterocolitis-necrotizante-2010-pdf>

9.-Khalid AlFaleh, JasimAnabrees, DirkBassler, TurkiAl-Kharfi Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of SystematicReviews 2011 Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496

10.-Morgan J, Young L, McGuire W. Incorporación lenta de alimentos por vía enteral para la prevención de la enterocolitis necrosante en lactantes de muy bajo peso al nacer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 3. Art. No.: CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241

11.-Necrotizing enterocolitis: The road to zero Jae H. Kim\* Divisions of Neonatology & Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of California San Diego, Rady Children's Hospital of San Diego, 200 West Arbor Dr MPF 1140, San Diego, CA 92103-8774, USA

12.-Pentoxifilina para la sepsis neonatal Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

13.-Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates (Review) This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 10 <http://www.thecochranelibrary.com>

- 14.-Pentoxifilina en enterocolitis necrozante avanzada RevObstetGinecolVenez 2005; 65 (3): 133 - 136 Drs. *Maria Isabel Palmero, Raiza Rojas, Francisco Pérez, Ricardo González*. Servicio de Pediatría. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas
- 15.-Pentoxifilina, propentofilina y pentifilina para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.7
- 16.-Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido.17/04/13 [http://es.scribd.com/doc/136390714/Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido](http://es.scribd.com/doc/136390714/Prevención-de-la-enterocolitis-necrotizante-en-el-recién-nacido) Juana M. Guzmán Cabañas y M. Dolores Ruiz González Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España [juanaguzmancabanas@gmail.com](mailto:juanaguzmancabanas@gmail.com);
- 17.-Prevencion, diagnostic y tratamiento de enterocolitis necrotizante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención guía de practca clínica 2010 Gobierno Federal
- 18.-Parámetros de laboratorio, indicadores de gravedad en prematuros con *CAndrealárragapacuruco, cynthia morales carchi, karlasalazarjaramillo, carlosvásquezbeckman Rev. "Medicina" Vol. 15 N° 3. Año 2009.*
- 19.-Regímenes antibióticos para el tratamiento empírico de los recién nacidos con enterocolitis necrosante (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of SystematicReviews 2012 Issue 8. Art. No.: CD007448. DOI: 10.1002/14651858.CD007
- 20.-Relación entre alimentación y enterocolitis necrotizante en niños de muy bajo peso al nacer Schurr P, Perkins E, Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants, NeonatalNetw. 2008 Nov-Dec;27(6):397-407. Lic. María Fernanda Egan.

## ANEXOS

### Anexo1 – Base de datos de pacientes con enterocolitis necrosante.

	SEXO	EG	EC	PESO	CLINICA	ACIDOSISMETABOLICA	SOH	IMAGEN	PENTOXIFILINA	DIASPENTOXIF	ANTIBIOTICOS	DOPAMINA	EFECTOSADVERSOS	ESTANCIAHOSPITALARIA	DIASAYUNO
1	masculino	30-33SG	0-1 er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	7 dias	si	no	1 mes	1-5 dias
2	masculino	30-33SG	0-1 er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	5 dias	7 dias	no	no	1 mes	1-5 dias
3	femenino	33-36SG	3-10 Dias	2001-2600...	distension ...	NO	si	2A	si	5 dias	7 dias	no	no	1-2meses	1-5 dias
4	femenino	33-36SG	0-1 er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	3 dias	7 dias	no	no	1 mes	10-30 dias
5	femenino	33-36SG	0-1 er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	7dias	14 dias	no	no	1 mes	10-30 dias
6	masculino	30-33SG	0-1 er Dia	1000-2000...	ascitis	SI	si	3A	si	5 dias	21 dias	no	no	1 mes	10-30 dias
7	masculino	25-29SG	0-1 er Dia	600-900 gr...	ascitis	SI	si	2B	no	0 dias	21 dias	si	no	15 dias	1-5 dias
8	masculino	30-33SG	0-1 er Dia	2001-2600...	distension ...	NO	si	2A	si	7dias	7 dias	no	no	1 mes	1-5 dias
9	masculino	30-33SG	2-3er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	5 dias	7 dias	no	no	15 dias	1-5 dias
10	femenino	30-33SG	2-3er Dia	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	3 dias	7 dias	no	no	1-2meses	7-10 dias
11	femenino	30-33SG	2-3er Dia	2001-2600...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	1-2meses	1-5 dias
12	femenino	30-33SG	0-1 er Dia	1000-2000...	distension ...	SI	si	2B	si	5 dias	14 dias	no	no	1 mes	1-5 dias
13	femenino	33-36SG	3-10 Dias	2001-2600...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	7 dias	si	no	15 dias	1-5 dias
14	femenino	33-36SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	15 dias	7-10 dias
15	femenino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	15 dias	1-5 dias
16	femenino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	1 mes	1-5 dias
17	femenino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	ascitis	SI	si	2B	si	5 dias	21 dias	no	no	1 mes	1-5 dias
18	masculino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	1 mes	1-5 dias
19	masculino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	SI	si	2B	si	5 dias	14 dias	no	no	1 mes	1-5 dias
20	femenino	33-36SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	no	0 dias	14 dias	si	no	1 mes	1-5 dias
21	femenino	33-36SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	5 dias	14 dias	no	no	1 mes	7-10 dias
22	masculino	30-33SG	3-10 Dias	1000-2000...	distension ...	NO	si	2A	si	5 dias	14 dias	no	no	1 mes	7-10 dias

### Anexo2 – Validación de datos de pacientes con enterocolitis necrosante.

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Measure	Role
1	SEXO	Numeric	8	0	Cual es su sexo? {1, masculin...	None	8	8	Center	Nominal	Input
2	EG	Numeric	8	0	Cual es la edad... {1, 25-29SG...	None	8	8	Center	Scale	Input
3	EC	Numeric	8	0	cual es la edad... {1, 0-1 er Di...	None	8	8	Center	Nominal	Input
4	PESO	Numeric	8	0	Cual es el peso... {1, 600-900 ...	None	8	8	Center	Nominal	Input
5	CLINICA	Numeric	8	1	Que tipo de sín... {0, abdome...	None	8	8	Center	Nominal	Input
6	ACIDOSIS...	Numeric	8	0	Presentó acido... {1, SI}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
7	SOH	Numeric	8	0	Presentaron S... {1, si}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
8	IMAGEN	Numeric	8	0	Clasificación de... {1, 2A}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
9	PENTOXIFI...	Numeric	8	0	Usaron pentoxif... {1, si}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
10	DIASPENT...	Numeric	8	0	Duracion del tra... {0, 0 dias}...	None	8	8	Center	Scale	Input
11	ANTIBIOTIC...	Numeric	8	0	Duracion del tra... {1, 7 dias}...	None	10	8	Center	Ordinal	Input
12	DOPAMINA	Numeric	8	0	Usaron Dopami... {1, si}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
13	EFECTOSA...	Numeric	8	0	Presentaron efe... {1, si}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
14	ESTANCIA...	Numeric	8	0	Dias estuvieron... {1, 15 dias}...	None	10	8	Center	Nominal	Input
15	DIASAYUNO	Numeric	8	0	Dias de ayuno r... {1, 1-5 dias}...	None	8	8	Center	Ordinal	Input
16	VENTILACI...	Numeric	8	0	Requirieron ven... {1, SI}...	None	9	8	Center	Ordinal	Input
17	HEMOCULT...	Numeric	8	0	Estuvieron aso... {1, positivo}...	None	12	8	Center	Ordinal	Input
18	CIRUGIANE...	Numeric	8	0	Necesitaron cir... {1, si}...	None	10	8	Center	Nominal	Input
19	MORTALIDAD	Numeric	8	0	mortalidad de ... {1, si}...	None	9	8	Center	Ordinal	Input
20											
21											
22											
23											
24											

### Anexo3 – Comparación de datos de pacientes con enterocolitis necrosante.

The image shows two PivotTables in Excel. The first PivotTable is located in cells D1:E5 and compares 'sexo' (si/no) with 'Grand Total' (41/50). The second PivotTable is located in cells D20:E24 and compares 'edad g' (34/43) with 'Grand Total' (41/50). The PivotTable Fields task pane on the right shows the configuration for the first PivotTable, with 'sexo' selected for the report and 'cirugia' selected for the filters.

Row Labels	si	no	Grand Total
no	38	3	41
si	46	4	50
<b>Grand Total</b>	<b>84</b>	<b>7</b>	<b>91</b>

Row Labels	si	no	Grand Total
no	34	7	41
si	43	7	50
<b>Grand Total</b>	<b>77</b>	<b>#</b>	<b>91</b>

### Anexo 4 – Datos detallados de pacientes con enterocolitis necrosante

The image shows a detailed patient data table in Excel. The table has 21 rows of data and 26 columns. The columns are: NUMERO, NOMBRE, ED, PESO, SEXO, EC, C, SCH, RX, PENT, OCPA, EAM, E. HOS, ATUNO, VM, HMC, IQX, MDT. The data includes patient names, ages, weights, and various clinical parameters.

NUMERO	NOMBRE	ED	PESO	SEXO	EC	C	SCH	RX	PENT	OCPA	EAM	E. HOS	ATUNO	VM	HMC	IQX	MDT
1	CERON TUMBACOKEN	33	1.4	M	1D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	23	4	SI	NEG	NO	NO
2	CERON TUMBACODILAN	33	1.4	M	1D	SI	SI	2A	SD	NO	NO	23	4	SI	NEG	NO	NO
3	RIVERA SUAREZKRISTEL	35	2.3	F	11D	SI	SI	2A	SD	NO	NO	61	3	SI	NEG	NO	NO
4	LOOR CEVALLOS GUADALUPE	34	1.1	F	1D	SI	SI	2A	4D	NO	NO	27	27	SI	E.CO	NO	SI
5	LOOR CEVALLOS MILAGRO	34	1.1	F	1D	SI	SI	2A	7D	NO	NO	30	30	SI	NEG	NO	SI
6	BAQUE LOPEZ GREGORIO	33	1.6	M	3H	SI	SI	3A	SD	NO	NO	51	22	SI	SER	NO	NO
7	ZAMBRANO PEÑARRIETA JOSE	28	0.9	M	16H	SI	SI	2B	NO	2D	NO	4	4	SI	NEG	NO	NO
8	AGUILAR SOLORZANO VALENTIN	32	2.2	M	6D	SI	SI	2A	7D	NO	NO	37	3	SI	STAF	NO	NO
9	VILLAFUERTE DIAZ LUCER	32	1.9	M	12H	SI	SI	2A	5D	NO	NO	14	6	NO	NEG	NO	NO
10	VEGA MORALES MIA	32	1.4	F	2D	SI	SI	2A	3D	NO	NO	40	8	SI	NEG	NO	NO
11	LEON LLANOS ASHLY	35	2.6	F	3D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	10	3	NO	NEG	NO	NO
12	VERA ASENCIODANIA	33	1.7	F	22H	SI	SI	2B	SD	NO	NO	17	4	NO	NEG	NO	NO
13	GASPAR ROJAS LUCIANA	35	2	F	7D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	13	4	NO	NEG	NO	NO
14	GASPAR ROJAS JENY	35	1.8	F	7D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	14	8	NO	NEG	NO	NO
15	BRIONES BURGOS VALENTINA	34	1.8	F	22D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	15	6	NO	NEG	NO	NO
16	VERA PAZ WINDITSY	33	1.8	F	18D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	19	6	NO	NEG	NO	NO
17	MARTINEZ LOOR LIBETH	34	1.5	F	9D	SI	SI	2B	SD	NO	NO	34	6	NO	STAF	NO	NO
18	CEDEÑO BENITEZ CRISTOFER	33	1.9	M	24D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	17	5	NO	NEG	NO	NO
19	TOVAR MURILLO DOUGLAS	30	2	M	28D	SI	SI	2B	SD	NO	NO	21	4	NO	NEG	NO	NO
20	AVILA DENSYMISHEL	35	1.7	F	11D	SI	SI	2A	NO	2D	NO	25	4	NO	NEG	NO	NO