



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VICERRECTORADO DE  
INVESTIGACIÓN**

FACULTAD DE MEDICINA “HIPOLITO UNANUE”

**USO DE SURFACTANTE PULMONAR COMO FACTOR PROTECTOR PARA LA  
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PREMATUROS DEL  
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE EN EL PERÍODO 2015-2019.**

**Línea de investigación:**

Salud pública:

**AUTORA:**

LLAPA ESPINOZA, INGRID JEMMY

**ASESOR:**

Dr. PINILLOS CHUNGA, ADOLFO MAURO

**JURADO:**

Dr. Delgado Rojas, Percy Alfonso

Dr. Cabrera Arroyo, Edwin Elard

Dr. Barboza Cieza Reanio

Lima, Perú

**2020**

**DEDICATORIA**

“A mis padres y hermana por su apoyo en cada logro alcanzado; a mi novio por enseñarme persistencia y esfuerzo que me ayudaron a alcanzar mis sueños; a mis docentes, por sus conocimientos compartidos.”

## Contenido

RESUMEN .....	VI
ABSTRACT .....	VII
I. INTRODUCCIÓN .....	8
1.1 Descripción y formulación del problema .....	9
1.2 Antecedentes .....	12
1.2.1 Antecedentes internacionales .....	12
1.2.2 Antecedentes nacionales .....	13
1.3 Objetivos .....	14
1.3.1 Objetivo General .....	14
1.3.2 Objetivos Específicos .....	14
1.4 Justificación .....	14
1.5 Hipótesis .....	15
-Hipótesis Nula .....	15
-Hipótesis Alterna .....	15
II. MARCO TEÓRICO .....	16
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación .....	16
III. MÉTODO .....	21
3.1 Tipo de investigación .....	21
3.2 Ámbito temporal y espacial .....	21
3.3 Variables .....	21
3.4 Población y muestra .....	21
3.5 Instrumentos .....	24
3.6 Procedimientos .....	24
3.7 Análisis de datos .....	25
3.8 Consideraciones éticas .....	25
IV. RESULTADOS .....	26
V. DISCUSION DE RESULTADOS .....	29
VI. CONCLUSIONES .....	32
VII. RECOMENDACIONES .....	33

VIII. REFERENCIAS .....	34
IX. ANEXOS .....	40
Anexo 1: Cuadro de Operacionalización de variables.....	40
Anexo 2:Ficha de recolección de datos .....	41

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características de los neonatos sanos y con enterocolitis necrotizante. ....	26
<b>Tabla 2.</b> Uso de surfactante en neonatos y enterocolitis necrotizante.....	27
<b>Tabla 3.</b> Análisis de bivariado de los factores asociados a enterocolitis neonatas .....	27
<b>Tabla 4.</b> Análisis multivariado de los factores asociados a enterocolitis necrotizante neonatal, mediante regresión logística .....	28

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el uso del surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en prematuros en el Hospital Nacional Hipólito Unánue entre 2015 a 2019. **Material y métodos:** El estudio observacional analítico de tipo casos y control, realizada en el Hospital Nacional Hipólito Unánue desde el 2015 hasta el 2019. El número expuesto y casos y controles incluidos fue de 50 y 96 pacientes respectivamente. El programa estadístico utilizado fue SPSS 22. **Resultados:** en el análisis bivariado la asociación significativa como factor protector del uso de surfactante para Enterocolitis necrotizante (OR: 0.07 IC 95% 0.01-0.48), De igual manera en el modelo ajustado, mediante la regresión logística (OR: 0.06 IC95%, 0.01-0.52). **Conclusiones:** El uso de surfactante es un factor protector para para evitar la enterocolitis necrotizante en neonatos menor de 36 semanas con peso menor 2850 gramos nacido en el Hospital Nacional Hipólito Unánue entre el 2015-2019. **Palabra clave:** Uso de Surfactante Pulmonar, Enterocolitis Necrotizante, Factor protector, Neonatos prematuros.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if the use of pulmonary surfactant is a protective factor for necrotizing enterocolitis in premature infants at the Hipólito Unanue National Hospital from 2015 to 2019.

**Material and methods:** The analytical observational case-control study, conducted at the Hipólito National Hospital Unanue from 2015 to 2019. The exposed number and included cases and controls were 50 and 96 patients respectively. The statistical program used was SPSS 22.

**Results:** in the bivariate analysis, significant association as a protective factor against the use of surfactant for necrotizing Enterocolitis (OR: 0.07 95% CI 0.01-0.48), Similarly in the adjusted model, using the regression logistics (OR: 0.06 95% CI, 0.01-0.52). **Conclusions:** The use of surfactant is a protective factor to avoid necrotizing enterocolitis in neonates younger than 36 weighing less than 2850 grams born at the Hipólito Unánue National Hospital between 2015-2019.

**Key word:** Use of Lung Surfactant, Necrotizing Enterocolitis, Protective factor, Preterm infants

## I. INTRODUCCIÓN

La salud neonatal constituye una prioridad de investigación importante para el Ministerio de Salud debido a las múltiples complicaciones y mortalidad en este grupo de pacientes. Para el 2018 se notificaron 899 defunciones neonatales. El 33% de estas muertes correspondieron a neonatos prematuros. Otras causas importantes fueron infecciones, malformaciones congénitas y asfixia perinatal. La mortalidad en el grupo de prematuros ha ido en aumento desde el 2011 llegando a ser el 67% durante el 2018. (Centro Nacional de Epidemiología, 2019)

Existen diversas complicaciones que se relacionan a la prematuridad. La enterocolitis necrotizante (NEC) afecta al 7-13% de estos recién nacido y tiene una mortalidad de hasta el 35%. (Lau y Chamberlain, 2015; Niemarkt et al., 2015; Patel y Denning, 2015) La etiología es compleja y multifactorial, incluyendo la predisposición genética, inmadurez intestinal, desequilibrio microvascular, colonización microbiana anormal y mucosa intestinal altamente inmunorreactiva. (McElroy, 2014)

Actualmente, se han planteado diversas medidas de prevención como el uso de glucocorticoides, alimentación con leche materna, restricción de líquidos y uso de probióticos. El uso de surfactante pulmonar se ha reportado como asociado a la disminución de la incidencia de NEC. (Gagliardi et al, 2008) Sin embargo, esta posible asociación aún está en fase experimental. En nuestro país, según nuestra búsqueda, solo se ha reportado un estudio del 2019 donde se evidencia que el uso de surfactante pulmonar es un factor protector para la NEC (García Delgado, 2019) pese a ello la evidencia nacional sigue siendo escasa. Por todo lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo determinar si el uso del surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en prematuros en el Hospital Nacional



Hipólito Unanue. Nuestros resultados aportaran evidencia a la literatura para el desarrollo de otros estudios similares, y enfatizar el posible rol preventivo ante la Enterocolitis Necrotizante.

### **1.1 Descripción y formulación del problema.**

La Organización Mundial de la Salud ha definido la prematuridad como el nacimiento que ocurre antes de completarse las 37 semanas. (World Health Organization, s. f.) Un recién nacido prematuro tiene elevada mortalidad y morbilidad neonatal. En el Perú un 7.3% de neonatos fueron prematuros en el año 2010. (Mendoza Tascón, Claros Benítez, Mendoza Tascón, Arias Guatibonza, y Peñaranda Ospina, 2016) Además genera altos costos para el estado. Por ello, muchos países lo consideran una prioridad de salud pública. Una de las complicaciones que puede padecer un neonato prematuro es la Enterocolitis Necrotizante.

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la emergencia gastrointestinal más común en los recién nacidos (Qian et al., 2017) y a pesar de los avances en la atención preventiva aún continúa siendo una causa de alta mortalidad requiriendo casi la mitad de pacientes una intervención quirúrgica (Patel & Denning, 2015). Aquellos sobrevivientes tienen complicaciones a largo plazo como el síndrome de intestino corto y deterioro del neurodesarrollo (Lau y Chamberlain, 2015; Niemarkt et al., 2015; Schulzke, Deshpande, y Patole, 2007). Esta patología afecta entre el 7 al 13% de los recién nacidos prematuros y tiene una mortalidad de hasta 35% (Lau & Chamberlain, 2015; Niemarkt et al., 2015; Patel y Denning, 2015). La incidencia de NEC aumenta conforme disminuye el peso y la edad gestacional, afectando inclusive hasta al 10% de los nacidos a término (Gasque-Góngora, 2015). Estudios refieren que el aumento de la incidencia se explica por el aumento de la tasa de supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer o a patologías como la hipoxia, corioamnionitis entre otras. (Gasque-Góngora; Lau y Chamberlain, 2015).

La etiología es compleja y multifactorial, incluyendo la predisposición genética, inmadurez intestinal, desequilibrio microvascular, colonización microbiana anormal y mucosa intestinal altamente inmunorreactiva. (McElroy, 2014) Se han planteado vías inflamatorias que conducen a isquemia intestinal, neumatosis y perforación (Markel et al., 2006), y desequilibrios entre bacterias comensales protectoras y dañinas (Lim, Golden, y Ford, 2015; Niemarkt et al., 2015) que a pesar de la ausencia de aislamiento del patógeno, predisponen un escenario desfavorable para el intestino que por su condición de prematuridad y fragilidad es muy susceptible a lesiones por aumento de permeabilidad (Lim et al., 2015; Patel & Denning, 2015). Otros autores manifiestan que la activación y aumento de receptores de linfocitos tipo Toll 4 intestinal son la clave en la patogenia de NEC (Tanner et al., 2015) permitiendo la trasposición bacteriana (Carlisle & Morowitz, 2013) y posterior inflamación y necrosis tisular.

En la actualidad, algunas medidas de prevención han sido propuestas a partir de su fisiopatología tales como el uso de glucocorticoides prenatales, alimentación con leche materna, restricción de líquido y uso de probióticos (Chang et al., 2017; Chen, Chung, Chang, & Lin, 2014). Sin embargo, existen estudios actuales que reportan una menor incidencia de NEC en los neonatos asociada al uso de surfactante pulmonar (Canpolat, Yurdakök, & Ersin, 2012; Quintanilla et al., 2015; Saka et al., 2016; Walther, 2012).

El surfactante es una mezcla compleja de lípidos y proteínas que reduce la tensión superficial (Parra y Pérez-Gil, 2015); contiene fosfolípidos saturados como dipalmitoilfosfatidilcolina y proteínas surfactantes de tipo A, B, C y D (Sardesai, Biniwale, Wertheimer, Garingo, & Ramanathan, 2017). Su deficiencia ocasiona la insuficiencia respiratoria por Enfermedad de Membrana Hialina (Liu, Liu, Wu, y Li, 2017), por lo que, su uso es uno de los principales tratamientos (Locci, Fanos, Gerosa, y Faa, 2014; Niemarkt et al.,

2015).

El papel del surfactante exógeno pulmonar como protector de NEC ha sido poco estudiado en la actualidad. Existen estudios que sostienen que la proteína A del surfactante forma parte del sistema inmune innato y que se expresa también en órganos como el estómago y el intestino (Pastva, Wright, y Williams, 2007; Wright, 2005). En el 2001, Fernández L et al determinó que el uso de surfactante fue un factor protector para NEC ( OR:0.38; IC95: 0.18-0.79,  $p<0.005$ ) y para otras enfermedades como neumonía, hemorragia interventricular y alteraciones auditivas(Fernández-Carrocerá, Reyes, Arreola-Ramírez, & Martínez-Cruz, 2001); en el 2008, Gagliardi et Al encontraron que el tratamiento con surfactante se asoció con un disminución del riesgo para NEC ( OR:0.41, IC95%: 0.19-0.90,  $p<0.005$ )(Gagliardi, Bellù, Cardilli, De Curtis, y Network Neonatale Lombardo, 2008). En el 2012, Canpolat et All determinaron a través de un estudio experimental que el uso de surfactante exógeno (Curosuft) tiene un potente y directo potencial antioxidante redujo el estrés oxidativo producido por el NEC. (Canpolat et al., 2012) Sin embargo, Frans J en el mismo año, opina que en vez de usar el surfactante de tipo exógeno, se puede usar el de tipo endógeno que es menos costoso y que posee proteínas antioxidantes que la exógena, rica en B y C, no tiene (Walther, 2012). En el año 2015, Quintanilla et All en un modelo experimental determinó que el uso de la proteína A de surfactante reduce los niveles de interleuquinas proinflamatorias (Quintanilla et al., 2015) y Saka et al obtuvo resultados semejantes, pero con el uso de la Proteína D del surfactante (Saka et al., 2016) logrando en ambos casos la reducción del efecto antioxidante y atenuando la sobreexpresión de TLR-4 en las células intestinales, lo cual es clave en la patogenia del NEC. Siendo la prematuridad un problema de salud pública con altos costos para el estado, condicionante para múltiples patologías entre las cuales destaca la Enterocolitis Necrotizante

con su alta tasa de mortalidad y consecuencias neurológicas a largo plazo queda en evidencia la importancia de estudiar alternativas de prevención. Existen pocos estudios a nivel nacional e internacional que asocian el uso de surfactante con la NEC, a pesar de evidencia experimental que sugiere que las propiedades del surfactante a partir de las proteínas A y D atenúan la cascada proinflamatoria causante del NEC. Frente a esta evidencia, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Es el uso del surfactante pulmonar un factor protector para la enterocolitis necrotizante en neonatos prematura?

## **1.2 Antecedentes**

### **1.2.1 Antecedentes internacionales**

La etiología del NEC es compleja y multifactorial, incluyendo la predisposición genética, inmadurez intestinal, desequilibrio microvascular, colonización microbiana anormal y mucosa intestinal altamente inmunorreactiva (McElroy, 2014), planteando además vías inflamatorias que conducen a isquemia intestinal, neumatosis y perforación (Markel et al., 2006), y desequilibrios entre bacterias comensales protectoras y dañinas (Lim et al., 2015; Niemarkt et al., 2015) que a pesar de la ausencia de aislamiento del patógeno, predisponen un escenario desfavorable para el intestino que por su condición de prematuridad y fragilidad es muy susceptible a lesiones por aumento de permeabilidad (Lim et al., 2015; Patel y Denning, 2015).

Otros autores manifiestan que la activación y aumento de receptores de Linfocitos tipo Toll 4 intestinal son la clave en la patogenia de NEC (Tanner et al., 2015) permitiendo la trasposición bacteriana (Carlisle y Morowitz, 2013) y posterior inflamación y necrosis tisular. Sin embargos, existen estudios actuales que reportan una menor incidencia de NEC en los neonatos asociada al uso de surfactante pulmonar (Canpolat et al., 2012; Quintanilla et al., 2015; Saka et al., 2016;

Walther, 2012).

El papel del surfactante exógeno pulmonar como protector de NEC ha sido poco estudiado en la actualidad. Existen estudios que sostienen que la proteína A del surfactante forma parte del sistema inmune innato y que se expresa también en órganos como el estómago y el intestino (Pastva et al., 2007; Wright, 2005). En el 2001, Fernández L et al determinó que el uso de surfactante fue un factor protector para NEC (OR=0.38; IC 95% 0.18-0.79,  $p<0.005$ ) y para otras enfermedades como neumonía, hemorragia interventricular y alteraciones auditivas. (Fernández-Carrocerá et al., 2001) En el 2008, Gagliardi et al encontraron que el tratamiento con surfactante se asoció con una disminución del riesgo para NEC (OR=0.41, IC 95%: 0.19-0.90,  $p<0.005$ ) (Gagliardi et al., 2008). En el 2012, Canpolat et al determinaron a través de un estudio experimental que el uso de surfactante exógeno (Curosuft) tiene un potente y directo potencial antioxidante redujo el estrés oxidativo producido por el NEC. (Canpolat et al., 2012) Sin embargo, Frans J et al, en el mismo año, opina que en vez de usar el surfactante de tipo exógeno, se puede usar el de tipo endógeno que es menos costoso y que posee proteínas antioxidantes que la exógena, rica en B y C, no tiene (Walther, 2012). En el año 2015, Quintanilla et al en un modelo experimental determinó que el uso de la proteína A de surfactante reduce los niveles de interleuquinas proinflamatorias. (Quintanilla et al., 2015) Saka et al obtuvo resultados semejantes pero con el uso de la Proteína D del surfactante (Saka et al., 2016) logrando en ambos casos la reducción del efecto antioxidante y atenuando la sobreexpresión de TLR-4 en las células intestinales, lo cual es clave en la patogenia del NEC.

### **1.2.2 Antecedentes nacionales**

Entre los antecedentes nacionales se encontró el estudio de García et al (García Delgado, 2019) que encontró que la enterocolitis necrotizante era un factor asociado de forma protectora con

un 35% de menos probabilidad de tener enterocolitis necrotizante para aquellos a los que se les aplicó el surfactante pulmonar intratraqueal.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar si el uso del surfactante pulmonar es un factor protector para la enterocolitis necrotizante en prematuros en el Hospital Nacional Hipólito Unánue.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

**OE<sub>1</sub>:** Conocer las características generales de los neonatos prematuros según enterocolitis necrotizante.

**OE<sub>2</sub>:** Conocer la medida de asociación cruda entre el uso de surfactante pulmonar y la enterocolitis necrotizante.

**OE<sub>3</sub>:** Conocer la medida de asociación ajustada entre el uso de surfactante pulmonar y enterocolitis necrotizante

### **1.4 Justificación**

La prematuridad es un problema de salud pública con altos costos para el estado, que condicionan diferentes patologías como la Enterocolitis Necrotizante la cual tiene una alta tasa de mortalidad y consecuencias neurológicas a largo plazo. Debido a la escasez de estudios a nivel nacional e internacional y que la investigación en la relación entre el uso de surfactante y la enterocolitis necrotizante está en fase experimental aún, este estudio aportará evidencia a la literatura para el desarrollo de otros estudios similares, y enfatizar el posible rol preventivo ante la Enterocolitis Necrotizante.

## 1.5 Hipótesis

### **-Hipótesis Nula**

**H<sub>0</sub>:** El uso de surfactante pulmonar no es un factor protector de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período 2015-2019.

### **-Hipótesis Alterna**

**H<sub>a</sub>:** El uso de surfactante pulmonar es un factor protector de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período 2015-2019.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

#### **ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE**

NEC es una de las más comunes emergencias gastrointestinales en el recién nacido. Es un desorden caracterizado por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal la cual se asocia a inflamación severa, invasión de organismos productores de gas entérico, y disección de gas en la pared intestinal y sistema venoso portal. La verdadera incidencia es aún desconocida por la insuficiente data disponible. En los Estados Unidos, la incidencia de NEC confirmada o severa es aproximadamente de 1 a 3 por 1000 nacidos vivos. Más del 90% de los casos ocurren en neonatos de muy bajo peso al nacer (<1500g) nacidos antes de las 32 semanas de gestación; la incidencia de NEC disminuye conforme aumenta la edad gestacional y el peso al nacer. La edad media de presentación para neonatos menores de 26 semanas, fue de 26 semanas 23 días, y para mayores de 31 semanas, fue 31 semanas con 11 días. (Mendoza Tascón, 2016)

En neonatos pretérmino, la incidencia reportada en los que tenían <32 semanas varía de 2 a 7% en las diferentes unidades neonatales de cuidados intensivos. Se reporta mortalidad en 15 a 30%, y también está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer. En Estados Unidos, el riesgo de desarrollar NEC es mayor en neonatos pretérminos varones, nacidos de madres afroamericanas, teniendo este grupo además la más alta tasa de mortalidad. (Lim et al, 2015)

#### **Presentación clínica:**

La mayoría de neonatos pretérminos que desarrollan NEC son generalmente saludables, se alimentan bien, y con buena ganancia de peso antes de desarrollar NEC. El signo más frecuente de NEC es un cambio súbito en la tolerancia a la alimentación, que puede



manifestarse como:

- Signos abdominales de distensión, residuos gástricos, abombamiento, vómitos biliosos, diarrea, hematoquecia, y drenaje bilioso desde tubos de alimentación enteral. En algunos casos también, eritema abdominal, crépitos e induración.
- Hallazgos no específicos como apnea, falla respiratoria, letargia o inestabilidad de temperatura. Se aprecia hipotensión en casos severos. El 20 -30% de neonatos con NEC tiene asociada bacteriemia. (Quian et al, 2017)

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico definitivo de NEC se hace mediante el examen postmortem o quirúrgico de piezas intestinales que demuestran la inflamación, infartación y necrosis. El diagnóstico clínico se hace basado en presencia de distensión abdominal, vómitos biliosos o en aspirado gástrico, y hematoquecia, además de los hallazgos radiográficos de neumatosis intestinal, neumoperitoneo o gas hepatobiliar. (Lim, 2015)

### **Severidad:**

La severidad de NEC es definida mediante los criterios de estadíos de Bell, en donde cada estadio se basa en la severidad de los cambios clínicos. Cada estadio incluye características del estadio previo más hallazgos adicionales por incremento de la severidad. Cabe resaltar que 35-40% de casos, la progresión del NEC es fulminante con signos de peritonitis y sepsis y la rápida progresión a CID y Shock. (Tanner et al, 2015).

- **Sospecha: NEC estadio 1**, caracterizado por signos inespecíficos como alza térmica, apnea y letargia; signos abdominales como residuos gástricos aumentados, distensión abdominal, vómitos y cultivos de heces positivos; signos radiográficos abdominales pueden ser normales o mostrar cierta dilatación del intestino con íleo. El estadio 1 se divide en A (con ausencia) y B (con presencia) de heces con sangre.

- **Confirmada: NEC estadio 2**, que tiene los signos del estadio I más ausencia de ruidos abdominales con o sin distensión abdominal. La distensión abdominal está presente y algunos neonatos tienen celulitis de pared abdominal o una masa en el cuadrante inferior derecho. Los neonatos con estadio IIA están medianamente enfermos, mientras que los del IIB están moderadamente enfermos con acidosis metabólica y trombocitopenia. Hallazgos en imágenes abdominales que incluyan dilatación, íleo, ascitis y neumatosis intestinal definen el estadio 2.

- **Avanzada: NEC estadio 3**, la forma más severa. En 3A, el intestino está intacto; en 3B, hay perforación intestinal visualizada con neumoperitoneo en la placa radiográfica. Adicionalmente, hay hipotensión, bradicardia, apnea severa y signos de peritonitis. Los hallazgos laboratoriales incluyen acidosis metabólica y respiratoria, neutropenia y coagulación intravascular diseminada.

### **Evaluación laboratorial**

Incluye estudios de sangre y heces, los cuales son inespecíficos, pero puede apoyar al diagnóstico de NEC. Particularmente, bajos niveles plaquetarios, acidosis metabólica, y cultivos de heces positivos están asociados a NEC. Ante la sospecha de NEC, se debe hacer una evaluación de Sepsis por bacteriemia. A pesar de que múltiples biomarcadores se han evaluado, ninguno fue lo suficientemente específico ni de buena sensibilidad para su uso de rutina.

### **SURFACTANTE PULMONAR**

La deficiencia de surfactante pulmonar es la principal causa de esta patología. El pulmón fetal está lleno de fluidos y no provee la función respiratoria hasta el nacimiento; en su preparación para la respiración, el surfactante se empieza a producir a partir de la semana 20

de gestación. Este surfactante reduce la tensión superficial alveolar, facilitando la expansión alveolar y reduciendo la posibilidad de atelectasia. (Wright, 2005)

Debido a la regulación del desarrollo del surfactante, la causa más común de deficiencia es el parto pretérmino. Adicionalmente, mutaciones en los genes que codifican proteínas de surfactante A3 (ABCA3), puede causar su deficiencia o disfunción, así como también fallas respiratorias hereditarias en neonatos nacidos a término. (Saka et al, 2016)

El surfactante pulmonar es una mezcla compleja compuesta en 90% de lípidos, primordialmente fosfolípidos, y aproximadamente 10% de proteínas. (Pastva et al, 2007)

**Lípidos:** Aproximadamente el 70% corresponde a fosfatidilcolina. De éste, el 60% es desaturada a palmitoilfosfatidilcolina, el cual es el principal componente del surfactante que reduce la tensión superficial.

**Proteínas:** 4 proteínas de surfactante específicas han sido identificadas y sus funciones están parcialmente dilucidadas. Éstas incluyen las proteínas de surfactante hidrofóbicas SP-B y SP-C, y las hidrofílicas SP-A y SP-D.

- **SP-A:** un miembro de la familia de proteínas colectinas, es una proteína innata de defensa del huésped y un regulador de la inflamación pulmonar. La proteína facilita la fagocitosis de patógenos y su eliminación en el espacio aéreo. Pacientes con deficiencia de SP-A no han sido identificados aún. Existen niveles bajos de SP-A en surfactante de pulmones pretérmino e incremento con exposición a corticoides. SP-A no está presente actualmente en surfactantes usados para tratamientos de Membrana Hialina.

- **SP-B:** facilita la absorción de lípidos y, como resultado, contribuye a disminuir la tensión superficial.

- **SP-C:** Los humanos con deficiencia de SP-C no tienen distrés respiratorio al nacer, pero desarrollan progresivamente fibrosis intersticial pulmonar cuando son niños o en

la infancia temprana. SP-B y SP-C probablemente funcionan cooperativamente para optimizar la rápida absorción y diseminación de fosfolípidos en la superficie y a facilitar la disminución de la tensión superficial alveolar.

- SP-D: Es una proteína hidrofílica, y como la SP-A, miembro de la familia de las colectinas. También tiene funciones en la respuesta innata del huésped mediante la unión a patógenos y facilitando su eliminación. La ausencia de SP-D resulta en el incremento de lagunas de lípidos de surfactantes en espacios aéreos causando enfisemas. El tratamiento de fetos con proteína D recombinante ha demostrado inhibir la inflamación pulmonar, reduciendo la inactivación del surfactante.

### **Síntesis, secreción y absorción**

El surfactante es sintetizado en las células alveolares tipo 2, empezando con la síntesis de fosfolípidos en el retículo endoplásmico, que luego es procesado al Aparato de Golgi a través de cuerpos lamelares. Los fosfolípidos combinados con las proteínas de surfactante SP- B y SP-C forman el complejo lipoproteico del surfactante en dichos cuerpos lamelares, los cuales se localizan en la superficie apical de las células tipo 2 y eliminadas al alveolo mediante exocitosis. (Para y Pérez-Gil, 2015)

### **III. MÉTODO**

#### **3.1 Tipo de investigación**

Es retrospectivo debido a que se tomarán los datos de los años 2015 al 2019; observacional porque no presentará intervención o no se manipulará variables; analítico puesto que demuestra la existencia de asociación entre uso de surfactante pulmonar y enterocolitis necrotizante, y de tipo caso control porque la exposición del uso de surfactante se dio antes de la enterocolitis necrotizante.

#### **3.2 Ámbito temporal y espacial**

El presente estudio será realizado en Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, mediante la revisión de historias clínicas correspondientes a los años 2015-2019.

#### **3.3 Variables**

Su respectiva operacionalización puede observarse en el anexo 1.

#### **3.4 Población y muestra**

##### **3.4.1. Población**

La población de estudio son todas las historias clínicas de las pacientes del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el período 2015-2019.

### 3.4.2 Criterios de inclusión y exclusión

#### *Criterios de Inclusión*

##### **CASOS:**

- Recién nacidos prematuros de entre 23 a 36 semanas.
- Recién nacidos prematuros de entre 500 a 2850g.
- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis necrotizante.
- Recién nacidos que recibieron surfactante.
- Recién nacidos que no recibieron surfactante.

##### **CONTROLES:**

- Recién nacidos prematuros de entre 23 a 36 semanas.
- Recién nacidos prematuros de entre 500 a 2850g.
- Recién nacidos sin diagnóstico de Enterocolitis necrotizante.
- Recién nacidos que recibieron surfactante.
- Recién nacidos que no recibieron surfactante.

#### *Criterios de Exclusión*

Criterios de exclusión para casos y controles de las historias clínicas de:

- Recién nacidos con diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante previo al uso de surfactante.
- Recién nacidos que fallecieron en las primeras 24, 28 y 72 horas de vida post administración de surfactante
- Historias clínicas incompletas para los datos requeridos en el estudio.

### 3.4.3 Muestra

#### Tamaño de la muestra

La unidad de análisis será el neonato prematuro de la Unidad de Cuidados Intermedios del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Hipólito Unanue. La unidad de muestreo está constituida por las fichas de recolección de datos llenadas a partir de los datos de las historias clínicas de los neonatos prematuros.

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios de una sola población, utilizando una frecuencia de exposición teórica máxima de 0.5 y un OR de 0.38 (Fernández-Carrocera et al., 2001; Patel & Denning, 2015).

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2p(-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p_1 = \frac{OR \times p_2}{(1 - p_2) + OR \times p_2}$$

Donde:

P2: Proporción o frecuencia en los controles

OR: Odds Ratio

$Z_a$ : Valor Z para alfa = 1.96

$Z_b$ : Valor Z para beta = 0.84

Se calculó un tamaño muestral de 146, divididos en grupos de casos y grupos de controles de 73 cada uno.

### **Selección de la muestra**

Se utilizará un muestreo aleatorizado. Se buscarán historias clínicas de neonatos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, cuyos códigos de identificación serán recabados en el Área de Estadística del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Posteriormente, se sortearán 146 historias clínicas al azar y los códigos elegidos serán apuntados en una hoja adicional para ser identificados posteriormente por el Área de Archivos del Hospital para tener acceso a la información requerida, la cual será vertida en una ficha de recolección de datos.

### **3.5 Instrumentos**

Como instrumento se utilizará una ficha de recolección de datos elaborada en base a las variables del estudio y las características sociodemográficas de la población. (Ver anexo 2).

### **3.6 Procedimientos**

Se solicitará acceso al Servicio de Estadística para seleccionar 146 historias clínicas de pacientes del Servicio de Neonatología en el período 2015-2019. Cada historia será codificada del número 1 hasta el último número. Luego, para la selección de la muestra se utilizará un programa de cálculo de número aleatorios ([www.generarnumerosaleatorios.com](http://www.generarnumerosaleatorios.com)), de tal forma que se seleccionarán al azar cada una hasta completar las 146 requeridas. Luego los datos de



cada historia clínica será transcrita a las fichas de recolección de datos, para luego ser copiados en una Hoja de Cálculo de Microsoft Excel. Se someterá a un proceso de control de calidad de datos la Hoja de Cálculo. Posteriormente, se creará la base de datos correspondiente para el análisis estadístico.

### **3.7 Análisis de datos**

Los datos recolectados serán registrados en una Hoja de Microsoft Excel, la cual será revisada 3 veces contrastándola con las fichas de recolección de datos para evitar la omisión o el ingreso de datos erróneos. En el análisis descriptivo las variables cuantitativas serán evaluadas según su normalidad, y en medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas serán descritas en términos de frecuencias y porcentajes. En el análisis analítico de tipo bivariado se usarán modelos lineales generalizados o regresiones logísticas según sea el caso, utilizando como medida de asociación el ODDS RATIO (OR). Se utilizará un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$ . En análisis de datos será realizado mediante el programa estadístico STATA versión 14.

### **3.8 Consideraciones éticas**

Se siguieron los lineamientos internacionales para el adecuado uso de los datos y la conservación de la ética en la investigación. El presente protocolo fue revisado y aprobado por la Universidad Nacional Federico Villareal y el Hospital Nacional Hipólito Unánue. La revisión de historias clínicas de pacientes tiene un mínimo impacto sobre éstos, sin embargo, se guardó estricta confidencialidad de identidad y de los datos recolectados siendo su único fin de recolección lo relacionado con la investigación; por lo cual no requiere de consentimiento informado. Además, se tuvieron en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki.

#### IV. RESULTADOS

De un total de 146 historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio; la edad gestacional media fue 30.94 ( $\pm 3.26$ ), y 72 (49.3%) fueron mujeres. El surfactante fue aplicado en 22 (15.1%) de la muestra. El total de recién nacidos con una edad gestacional menor de 35 semanas fue 125(85.6%). No se registró recién nacidos macrosómicos, y el 84.9% (124) de neonatos pesaron menos de 2500 gramos. La aplicación de glucocorticoides fue en 65 (44.5%) gestantes, de las cuales al 79.74% se les aplicó dos dosis.

Las diferencias entre los neonatos sanos y con enterocolitis se informan en la **tabla 1**. En neonatos evaluados, solo el 2% de los neonatos que padecieron de NEC recibieron surfactante, esto fue estadísticamente significativo significativamente.

**Tabla 1 Características de los neonatos sanos y con enterocolitis necrotizante.**

	CATEGORÍA	CONTROLES N=96 (65.8%)	CASOS N= 50 (34.2%)	VALOR P
<b>Sexo</b>	fem	51(53.1%)	21(42%)	0.202
	mascu	45(46.9%)	29(58%)	
<b>Uso de surfactante pulmonar</b>	No	75(78.1%)	49(98%)	0.010
	sí	21(21.9%)	1(2%)	
<b>Edad gestacional</b>	No	17(17.7%)	4(8%)	0.111
	sí(<35ss)	79(82.3%)	46(92%)	
<b>Peso al nacer</b>	No	18(18.8%)	4(8%)	0.080
	Sí( $\leq 2500$ gr)	78(81.3%)	46(92%)	
<b>Uso de glucocorticoides</b>	No	52(54.2%)	29(58%)	0.651
	Sí	44(45.8%)	21(42%)	
<b>Edad gest</b>		31.03( $\pm 3.46$ )	30.76( $\pm 2.86$ )	0.632
<b>Peso</b>		1844.54( $\pm 659.11$ )	1767.7( $\pm 536.08$ )	0.454

*Fuente: Elaboración propia*

**Tabla 2** *Uso de surfactante en neonatos y enterocolitis necrotizante.*

uso de surfactante	NEC	No NEC
No (n=124)	39.50%	60.50%
Sí (n=22)	4.50%	95.50%

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 3** *Análisis de bivariado de los factores asociados a enterocolitis neonatas*

FACTOR ASOCIADO	OR CRUDO	INTERVALO DE CONFIANZA (IC)	VALOR P
Sexo	1.56	0.74-3.31	0.200
Uso de surfactante pulmonar	0.07	0.01-0.48	0.010
Edad gestacional	2.47	0.74-10.66	0.110
Peso al nacer	2.65( $\leq$ 2500 gr)	0.80-11.37	0.080
Uso de glucocorticoides	0.85	0.40-1.80	0.650

Fuente: Elaboración propia

El análisis bivariado se muestra en la **tabla 3**. En los neonatos evaluados, la probabilidad de desencadenar enterocolitis necrotizante en el grupo de neonatos que se les aplicó surfactante fue 93% menor que en el grupo de neonatos que no se les aplicó surfactante. Esto fue estadísticamente significativo.

**Tabla 4 Análisis multivariado de los factores asociados a enterocolitis necrotizante neonatal, mediante regresión logística.**

FACTOR ASOCIADO	OR AJUSTADO	INTERVALO DE CONFIANZA (IC)	VALOR P
Sexo	1.49	(0.7-3.09)	0.28
Uso de surfactante pulmonar	0.06	(0.01-0.52)	0.01
Edad gestacional	2.86(≤2500 gr)	(0.88-9.26)	0.07
Uso de glucocorticoides	0.84	(0.40-1.76)	0.663

Fuente: Elaboración propia

El análisis multivariado del uso de surfactante ajustado a sexo, edad gestacional y uso de glucocorticoides se muestra en la **tabla 4**. En los neonatos evaluados, la probabilidad de desencadenar enterocolitis necrotizante en el grupo de neonatos que se les aplicó surfactante fue 94% menor que en el grupo de neonatos que no se les aplicó surfactante. Esto fue estadísticamente significativo.

## V. DISCUSION DE RESULTADOS

Con respecto a la edad gestacional media en nuestro estudio fue de 30.94 ( $\pm 3.26$ ), este resultado podría ser explicado debido al que la edad gestacional máxima que entró al estudio fue de 36 semanas, además estar en un país en vías de desarrollo, en el cual las infecciones en gestantes que desencadena partos pre términos es mayor. (Hitti et al., 2010) Galiardi en el 2008, en un estudio de cohortes prospectivo de neonatos entre 23 a 37 semanas la edad gestacional en la región norte de Italia, Lombardia; media fue 29.3, lo cual resulta bastante similar a nuestro estudio. (Gagliardi et al., 2008)

A pesar que en nuestro estudio solo se consideró a pacientes menor de 36 semanas y con peso al nacer menor a 2850 gramos aplicación de surfactante solo se realizó en el 22 (15.1%) de los neonatos, este bajo porcentaje podría deberse por alto costo y poca disponibilidad de este componente en hospitales nacionales. (Soto, Alonso., 2019) Para Galiardi, en neonatos menores de 37 semanas, el uso de surfactante se realizó en el 43.6% (888) neonatos. Esta diferencia podría ser explicada porque Italia posee una mejor disponibilidad de recursos. (Gagliardi et al., 2008)

La ENC tiene una progresión rápida desde los primeros signos de inflamación del intestino a la necrosis extensa desarrollándose en pocas horas. Por ello, las medidas de prevención secundaria no son las ideales en el contexto de la salud pública. La prevención primaria debe ser la principal medida para reducir la incidencia de esta enfermedad y sus complicaciones. (Chen, 2014) En el 2001, Fernández L et al determinó que el uso de surfactante fue un factor protector para ENC (OR=0.38; IC 95% 0.18-0.79,  $p < 0.005$ ) y para otras enfermedades como neumonía, hemorragia interventricular y alteraciones auditivas. (Fernández-Carrocera et al., 2001) En el 2008, Gagliardi et al realizaron un estudio tipo cohorte en 2035 recién nacidos prematuros y encontraron que el tratamiento con surfactante

se asoció con una disminución del riesgo para ENC (OR=0.41, IC 95%: 0.19-0.90,  $p<0.005$ )(Gagliardi et al., 2008). Estos resultados fueron similares con los nuestros.

Respecto a la literatura nacional , García et al, en el 2019 realizaron un estudio en la ciudad de Trujillo en la que se evaluó a 128 neonatos de los cuales 59 tuvieron NEC. De estos, el 53.7% no recibieron surfactante pulmonar vía intratraqueal. Se determinó que la probabilidad de desarrollar ENC en los neonatos a los que se aplicó este medicamento fue 65% menor que el grupo a los que no se administró con un OR=0.65 IC 95% (0.44-0.97). (García, 2019). Otro estudio realizado el mismo año en 225 neonatos muy prematuros halló que el surfactante pulmonar fue un factor protector para la ENC con un OR= 0.43 IC 95% 0.29-0.64  $P=0.001$ . (Sánchez, 2019). Ambos estudios fueron retrospectivos tipo casos y controles y coinciden con nuestro estudio en el rol protector del surfactante pulmonar.

Estudios experimentales han intentado explicar los beneficios del surfactante en la ENC. Se ha demostrado que la administración enteral de surfactante pulmonar aumenta la actividad enzimática antioxidante y disminuye la peroxidación de lípidos inclinando el equilibrio, entre la producción de sustancias reactivas de oxígeno y la capacidad del intestino para eliminarlas, a favor de la reducción del estrés oxidativo. Sin embargo, no se ha explicado si disminuye la apoptosis durante la ENC; además, no explica si interrumpe directamente la cascada inflamatoria. (Canpolat et al. 2012) Otras hipótesis plantean que el surfactante atenúa la sobreexpresión de TLR-4 en las células intestinales, lo cual es clave en la patogenia esta enfermedad. (Saka et al. 2016) Otro tema aún en discusión es la forma de administración ya sea enteral o intratraqueal que aún no está definido.

Otro factor protector que demuestra nuestro estudio fue el uso de glucocorticoides prenatales. Esta es una estrategia aceptada para prevenir el desarrollo de ENC debido a que promueve la aceleración de la madurez intestinal. El intestino inmaduro responde a una

injuria bacteriana o isquémica con inflamación excesiva, lo cual representa la causa final de la ENC. Esta respuesta excesiva se debe a un desequilibrio entre los reguladores pro inflamatorios como el factor activador de plaquetas (PAF), el factor de necrosis tumoral alfa, el óxido de nitrógeno, interleucina, tromboxanos, etc. y mediadores antiinflamatorios como la prostaciclina, el factor de crecimiento epidérmico unido a heparina, factor de crecimiento similar a la insulina, eritropoyetina entre otros. (Frost et al, 2008)

Pese a los resultados a favor del uso de surfactante pulmonar en nuestro estudio y en los antecedentes mencionados, la recomendación actual sobre prevención de la ENC se centra en promover la alimentación con leche materna, el uso de antibióticos enterales y la administración de agentes probióticos. (Walter, 2012) No se pueden establecer recomendaciones debido a que el nivel de evidencia para esta intervención aún es limitada.

### **Limitaciones del estudio**

No se evaluaron variables de nutrición como el uso o no de leche materna o fórmulas lácteas que pueden haber contribuido como factores protectores al desarrollo de ENC y, por lo tanto, el OR del uso de surfactante pulmonar puede estar sobrestimado. Además, no se evalúan otras variables confusoras como asfixia, poliglobulia, presencia de malformaciones congénitas intestinales, trastornos de la coagulación, haber recibido exanguinotransfusión, sepsis neonatal y si el neonato requirió ventilación mecánica que pueden estar asociados al desarrollo de ENC. Por último, el tipo de estudio utilizado no permite establecer una relación causal pero se puede determinar la asociación entre variables. Por ello, son necesarios ensayos clínicos que permitan esclarecer el rol del uso del surfactante pulmonar en esta enfermedad.

## VI. CONCLUSIONES

El uso de surfactante es un factor protector para evitar la enterocolitis necrotizante en neonatos menor de 36 semanas con peso menor 2850 gramos nacido en el Hospital Nacional Hipólito Unánue entre el 2015-2019.

En los neonatos evaluados, la probabilidad de desencadenar enterocolitis necrotizante en el grupo de neonatos que se les aplicó surfactante fue 93% menor que en el grupo de neonatos que no se les aplicó surfactante. Esto fue estadísticamente significativo.

En los neonatos evaluados, la probabilidad de desencadenar enterocolitis necrotizante en el grupo de neonatos que se les aplicó surfactante fue 94% menor que en el grupo de neonatos que no se les aplicó surfactante. Esto fue estadísticamente significativo.



## VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio de cohortes en gestante con riesgo de parto pretérmino, con seguimiento hasta el desenlace.
2. Aumentar el tamaño muestral, incluir diferencias regiones del Perú así incluir mayor diversidad étnica.
3. Agregar variables confusoras, por ejemplo, el consumo de leche materna o leche en fórmula.

## VIII. REFERENCIAS

- Boo, N.-Y., y Cheah, I. G. S. (2012). *Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. Singapore medical journal*, 53(12), 826-831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268157>
- Canpolat, F. E., Yurdakök, M., y Ersin, S. C. (2012). *Effects of Enterally Administered Surfactant in a Rat Model of Necrotizing Enterocolitis. Neonatology*, 102(1), 53-58.  
<https://doi.org/10.1159/000336571>
- Carlisle, E. M., y Morowitz, M. J. (2013). *The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. Current Opinion in Pediatrics*, 25(3), 382-387.  
<https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283600e91>
- Chang, H.-Y., Chen, J.-H., Chang, J.-H., Lin, H.-C., Lin, C.-Y., y Peng, C.-C. (2017). *Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. PloS One*, 12(2), e0171579.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171579>
- Chen, A.-C., Chung, M.-Y., Chang, J. H., y Lin, H.-C. (2014). *Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(1), 7-11.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a7dc74>
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2019) *Boletín Epidemiológico del Perú*.  
<https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/14.pdf>
- Fernández-Carrocerá, L. A., Reyes, R. H. B.-, Arreola-Ramírez, G., y Martínez-Cruz, C. (2001). *Morbilidad neonatal y alteraciones del neurodesarrollo al año de vida, en neonatos que*

recibieron surfactante. *Perinatología y Reproducción Humana*, 15(2), 139-144.

<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=21298>

Frost BL., Jilling T. y Caplan MS. (2008). *The importance of proinflammatory signalling in neonatal NEC. Semin Pathol*, 32:100–106. <https://doi.org/pmc/articles/PMC2362144/>

Gagliardi, L., Bellù, R., Cardilli, V., De Curtis, M., y Network Neonatale Lombardo. (2008).

*Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: Incidence and non-nutritional risk factors. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47(2), 206-210.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318174e855>

García Delgado, S. K. D. (2019). *Uso de surfactante pulmonar como factor asociado a enterocolitis necrotizante. Universidad Privada Antenor Orrego.*

<http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/5269>

Gasque-Góngora, J. J. (2015). *Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr*, 82 (5) 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.789>

Hitti, J., Garcia, P., Totten, P., Paul, K., Astete, S., y Holmes, K. K. (2010). *Correlates of cervical Mycoplasma genitalium and risk of preterm birth among Peruvian women. Sexually transmitted diseases*, 37(2), 81-85. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181bf5441>

Lau, C. S. M., y Chamberlain, R. S. (2015). *Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. Journal of Pediatric Surgery*, 50(8), 1405-1412. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.05.008>

Lim, J. C., Golden, J. M., y Ford, H. R. (2015). *Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatric Surgery International*, 31(6), 509-518.

<https://doi.org/10.1007/s00383-015-3697-9>

Liu, J., Liu, G., Wu, H., y Li, Z. (2017). *Efficacy study of pulmonary surfactant combined with assisted ventilation for acute respiratory distress syndrome management of term neonates. Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(3), 2608-2612. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4839>

Locci, G., Fanos, V., Gerosa, C., y Faa, G. (2014). *Hyaline membrane disease (HMD): The role of the perinatal pathologist. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 3(2), e030255. [https://doi.org/10.7363/030255y& Meldrum, D. R. \(2006\). Cytokines in necrotizing enterocolitis. Shock \(Augusta, Ga.\), 25\(4\), 329-337. https://doi.org/10.1097/01.shk.0000192126.33823.87](https://doi.org/10.7363/030255y&Meldrum,D.R.(2006).Cytokinesin%20necrotizing%20enterocolitis.Shock(Augusta,Ga.),25(4),329-337.https://doi.org/10.1097/01.shk.0000192126.33823.87)

McElroy, S. J. (2014). *Unraveling the enigma that is neonatal necrotizing enterocolitis. Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 34(10), 729- 730. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.155>

Mendoza Tascón, L. A., Claros Benítez, D. I., Mendoza Tascón, L. I., Arias Guatibonza, M. D., y Peñaranda Ospina, C. B. (2016). *Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 81(4), 330-342. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012> Niemarkt, H. J., Meij, D., J, T. G., Velde, V. D., E, M., Schee, V. D., y H, N. K. (2015).

*Necrotizing Enterocolitis: A Clinical Review on Diagnostic Biomarkers and the Role of the Intestinal Microbiota. Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), 436-444. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000184>

- Parra, E., y Pérez-Gil, J. (2015). *Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. Chemistry and Physics of Lipids*, 185, 153-175. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2014.09.002>
- Pastva, A. M., Wright, J. R., y Williams, K. L. (2007). *Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: Implications in lung disease. Proceedings of the American Thoracic Society*, 4(3), 252-257. <https://doi.org/10.1513/pats.200701-018AW>
- Patel, R. M., y Denning, P. W. (2015). Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*, 78(3), 232-238. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.97>
- Qian, T., Zhang, R., Zhu, L., Shi, P., Yang, J., Yang, C., y Chen, C. (2017). *Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. Pediatrics & Neonatology*, 58(6), 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.004>
- Quintanilla, H. D., Liu, Y., Fatheree, N. Y., Atkins, C. L., Hashmi, S. S., Floros, J. y Alcorn, J. L. (2015). *Oral Administration of Surfactant Protein-A Reduces Pathology in an Experimental Model of Necrotizing Enterocolitis: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 60(5), 613-620. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000678>
- Saka, R., Wakimoto, T., Nishiumi, F., Sasaki, T., Nose, S., Fukuzawa, M., y Okuyama, H. (2016). *Surfactant Protein-D attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in human intestinal cells overexpressing toll-like receptor 4. Pediatric Surgery International*, 32(1), 59-63. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3812-y>
- Sanchez Reyna, Victor. (2019). *Factores asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros, servicio de neonatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray Salud*, 2013-

2018. Universidad Privada Antenor Orrego

<http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/5609>

Sardesai, S., Biniwale, M., Wertheimer, F., Garingo, A., y Ramanathan, R. (2017). *Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: Past, present, and future. Pediatric Research, 81*(1-2), 240-248. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.203>

Schulzke, S. M., Deshpande, G. C., y Patole, S. K. (2007). *Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: A systematic review of observational studies. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 161*(6), 583-590.

<https://doi.org/10.1001/archpedi.161.6.583>

Soto, Alonso. (2019). *Barreras para una atención eficaz en los hospitales de referencia del Ministerio de Salud del Perú: atendiendo pacientes en el siglo XXI con recursos del siglo XX. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, 36*(2), 304- 311.

<https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4425>

Tanner, S. M., Berryhill, T. F., Ellenburg, J. L., Jilling, T., Cleveland, D. S., Lorenz, R. G., y Martin, C. A. (2015). *Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Modeling the innate immune response. The American Journal of Pathology, 185*(1), 4-16.

<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.028>

Walther, F. J. (2012). *Is Lung Surfactant Ready to Protect and to Serve in Necrotizing Enterocolitis. Neonatology, 102*, 59-60. <https://doi.org/10.1159/000336865>

World Health Organization. (s. f.). *Nacimientos prematuros. Recuperado 6 de julio de 2018, de World Health Organization website: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/preterm-birth>*

Wright, J. R. (2005). Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nature Reviews*.

*Immunology*, 5(1), 58-68. <https://doi.org/10.1038/nri1528> Youn, Y. A., Kim, E.-K., y Kim, S. Y.

(2015, 10/). *Necrotizing Enterocolitis among Very- Low-Birth-Weight Infants in Korea. J Korean Med Sci*, 30(Suppl 1), S75-S80.

<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346%2Fjkms.2015.30.S1.S75>

## IX. ANEXOS

Anexo 1: Cuadro de *Operacionalización de variables*

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicadores	Índices
<b>Variable independiente</b>					
<b>Uso de surfactante pulmonar</b>	Administración de al menos 1 dosis (200mg/kg/dosis) de surfactante pulmonar en el neonato.	Cualitativa	Nominal	Uso de surfactante	Sí
					No
<b>Variable dependiente</b>					
<b>Enterocolitis Necrotizante</b>	Diagnóstico clínico de ENC confirmada según Estadios de Bell.	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico	Sí
					No
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>					
<b>Edad gestacional</b>	Edad gestacional del producto prematuro calculada con Regla de Nagele o con ecografía cerebral	Cuantitativa	Intervalo	Semanas acumuladas	24-27
					28-31
					32-36
<b>Sexo</b>	Sexo fenotípico	Cualitativa	Nominal	Sexo	Masculino
					Femenino
<b>Peso al nacer</b>	Peso acumulado del producto prematuro al momento de su nacimiento	Cuantitativa	Intervalo	Peso en gramos	Peso bajo: <2500
					Peso normal: ≥2500
<b>Uso de glucocorticoides</b>	Administración de como mínimo 1 dosis de betametasona ( 12 mg cada 24h durante 48h) al prematuro.	Cualitativa	Nominal	Administración	Sí
					No



**Anexo 2: Ficha de recolección de datos****Número de Ficha:****Número de Historia Clínica:****Día de recolección de datos:**

- Edad Gestacional (semanas): \_\_\_\_\_
- Sexo: M ( )      F ( )
- Peso al nacer: \_\_\_\_\_
- Uso de surfactante pulmonar: Sí ( )    No ( )
- Administración de Glucorticoides: Sí ( )    No ( )  
Si la respuesta es sí:      Número de Dosis: \_\_\_\_\_
- Diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante: Sí ( )    No ( )