



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Condicionantes Genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN PEDIATRÍA

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MIGUEL SERVET (ZARAGOZA)

ANÁLISIS DE CASOS DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y PERFORACIÓN INTESTINAL ESPONTÁNEA EN PREMATUROS <1500G: FACTORES PRENATALES, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

AUTORA

SILVIA JADE CÁCERES BARRERA – DNI: 51166472M

TUTORES:

SEGUNDO RITE GRACIA – DNI: 29109271B

MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA – DNI: 17851169H

Facultad de Medicina / 2022-202

ÍNDICE

- 1. Resumen / Abstract**
- 2. Abreviaturas**
- 3. Introducción**
- 4. Justificación**
- 5. Objetivos**
- 6. Material y métodos**
- 7. Resultados**
- 8. Discusión**
- 9. Conclusiones**
- 10. Bibliografía**
- 11. Anexos**

1. RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrosante (ECN) y la perforación intestinal espontánea (PIE) son procesos intraabdominales que afectan al recién nacido y que, en muchas ocasiones presentan presentaciones clínicas similares. Sin embargo, es muy importante distinguirlas ya que el manejo terapéutico es generalmente diferente. En el caso de la ECN el manejo con tratamiento médico es de elección en casos leves-moderados, reservando la intervención quirúrgica (laparotomía o colocación de drenaje peritoneal) para casos de perforación o mala evolución clínica. En el caso de la PIE la intervención quirúrgica es necesaria desde el inicio. Esto es debido a que su fisiopatología es muy diferente, la lesión primaria en la ECN es la necrosis intestinal mientras que en la PIE la perforación está rodeada de tejido sano. Deben valorarse como dos entidades separadas, con evolución y complicaciones a largo plazo diferentes.

Material y métodos: Estudio longitudinal, retrospectivo (tipo cohortes) descriptivo y analítico, que recoge a recién nacidos prematuros (RNPT) con peso inferior a 1500 gramos afectados por ECN o PIE en la UCIN del Hospital Universitario Miguel Servet entre 2006 y 2022. Se recogieron datos epidemiológicos, prenatales, perinatales, clínicos y analíticos en relación a ambas patologías.

Resultados: El 29% de la muestra pertenecía al grupo PIE y el 71% al grupo ECN, este grupo se dividió a su vez entre aquellos que precisaron tratamiento quirúrgico con laparotomía (75%) y aquellos que no (25%) Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) a favor de ECN en relación a la colocación de ileostomía, colocación de drenaje, fallecimiento y fallecimiento-displasia broncopulmonar moderada. En cuanto a factores de riesgo se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución del peso al nacimiento y a la administración de fármacos para el tratamiento del ductus arterioso persistente (DAP)

Conclusiones: A pesar de las características macroscópicas e histológicas diferenciales entre ambas patologías, en nuestra cohorte no hemos encontrado factores de riesgo distintos a excepción de un riesgo incrementado de PIE y ECN que requirió tratamiento médico tras tratamiento farmacológico del ductus arterioso y del peso al nacimiento. Sin embargo, la mortalidad y el resultado combinado muerte o DBP moderada / grave fue mayor en el grupo de ECN

Palabras clave: Enterocolitis necrosante; Perforación intestinal espontánea; Prematuridad

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) and spontaneous intestinal perforation (SIP) are intra-abdominal processes typical of the newborn and that show similar clinical presentations. However, it is important to distinguish between them since therapeutic management is generally different. In the case of NEC, management with medical treatment is of choice in mild-moderate cases, reserving surgical intervention (laparotomy or placement of peritoneal drainage) for cases of perforation or poor clinical evolution. In the case of PIE, surgical intervention is necessary from the beginning. This is because their pathophysiology is very different; the primary lesion in NEC is intestinal necrosis, while in PIE the perforation is surrounded by healthy tissue. They should be assessed as two separate entities, with different evolution and long-term complications.

Material and methods: Longitudinal, retrospective (cohort type) descriptive and analytical study, which includes preterm newborns (PNB) weighing less than 1500 grams affected by NEC or PIE in the NICU of the Miguel Servet University Hospital between 2006 and 2022. We collected epidemiological, prenatal, perinatal, clinical and analytical data in relation to both pathologies.

Results: 29% of the sample belonged to the PIE group and 71% to the ECN group. This group was divided into those who required surgical treatment with laparotomy (75%) and those who did not (25%). Significant differences were found ($p < 0.05$) in favor of NEC in relation to ileostomy placement, drain placement, death, and death-moderate bronchopulmonary dysplasia. Regarding risk factors, significant differences were found in terms of weight distribution at birth and the administration of drugs for the treatment of patent ductus arteriosus (PDA).

Conclusions: Despite the differential macroscopic and histological characteristics between both entities, in our cohort we have not found different risk factors except for an increased risk of PIE and NEC that required medical treatment after pharmacological treatment of the ductus arteriosus and birth weight.. However, mortality and the combined outcome death or moderate/severe BPD was higher in the NEC group.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; spontaneous intestinal perforation; prematurity

- **ABREVIATURAS**

ECN: enterocolitis necrosante

PIE: perforación intestinal espontánea

RNPT: recién nacido pretérmino

EG: edad gestacional

SEG: semanas de edad gestacional

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

HIV: hemorragia intraventricular

LPV: leucomalacia periventricular

Ddv: Días de vida

DP: drenaje peritoneal

IOT: intubación orotraqueal

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

- **INTRODUCCIÓN**

Definiciones y epidemiología

La enterocolitis necrosante (ECN) y la perforación intestinal espontánea (PIE) son procesos intraabdominales que afectan al recién nacido y que, en muchas ocasiones presentan presentaciones clínicas similares.

En el caso de la ECN el principal hallazgo es la presencia de isquemia en el intestino afectado , mientras que la PIE se caracteriza por una perforación solitaria, con el resto del intestino sano. En la ECN también puede observarse una perforación, pero en este caso el resto del intestino estaría afectado por la hipoperfusión tisular (1,2).

La incidencia real de ECN es difícil de calcular por la variabilidad de criterios que se utilizan para su diagnóstico. Se considera que la incidencia global se encuentra entre un 2 y un 7.5% en recién nacidos prematuros La incidencia aumenta de forma inversamente proporcional al peso al nacimiento y la edad gestacional (1).

La supervivencia de los lactantes que desarrollan ECN depende de su edad gestacional, peso al nacer, extensión y gravedad de la enfermedad aguda, presencia o ausencia de perforación intestinal, longitud del intestino afectado y otras complicaciones a corto y largo plazo, como hemorragia intraventricular o insuficiencia intestinal (IF) (3). La mortalidad por ECN en lactantes con BPN (bajo peso al nacimiento) sigue siendo alta y es aún mayor para la ECN quirúrgica (4).

En cuanto a la PIE, la incidencia en RNPT (recién nacido pretérmino) de ≤ 32 SEG es alrededor del 1,6%. El principal factor de riesgo es la prematuridad (2). Otros factores de riesgo propuestos son: corioamnionitis, toma de determinados fármacos en la gestación (corticoides, AINEs o sulfato de magnesio), exposición temprana a corticoides, exposición a indometacina, uso de inotrópicos, inicio tardío de la alimentación y HIV (hemorragia intraventricular) de grado III o mayor (5). La mortalidad en estos casos varía entre un 20-40% (2).

Fisiopatología

La investigación sobre la fisiopatología de la ECN ha sugerido factores de riesgo como la predisposición genética, la inmadurez intestinal, los cambios en el tono microvascular y la colonización microbiana anormal. Se han implicado numerosas moléculas en su fisiopatología, como los receptores TLR-4 y las citoquinas proinflamatorias IL6 e IL8. También se ha propuesto el papel del óxido nítrico en su patogenia, ya que los niveles elevados de esta molécula pueden debilitar la barrera intestinal, deteriorar la función mitocondrial y disminuir el reclutamiento de leucocitos al endotelio (6,7).

En el caso de la PIE, la fisiopatología es desconocida, pero se han propuesto diferentes mecanismos para explicar su desarrollo. A pesar de que el análisis de las piezas afectadas en anatomía patológica no muestre signos de isquemia, se piensa que una ligera hipoperfusión de la zona y el adelgazamiento o ausencia de la muscular propia podrían estar implicados. También se postula la posibilidad de que las alteraciones en la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa (inhibida por corticoides e indometacina) pueda afectar a su desarrollo (2).

Los recién nacidos prematuros son más susceptibles a las lesiones intestinales debido a la inmadurez de su intestino. En su caso concreto, determinados mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal carecen de madurez tales como: ácido gástrico, enzimas digestivas, producción de moco, peristaltismo e inmunoglobulina A polimérica (IgA) (8).

En pacientes sanos, la acidez gástrica y las enzimas digestivas eliminan la mayoría de los antígenos y patógenos ingeridos, mientras que la mucosidad inhibe la adherencia microbiana. Se requiere un peristaltismo organizado activo para evitar la inmovilidad bacteriana y eliminar los complejos antígeno-anticuerpo que pueden ser perjudiciales para el tubo digestivo. Finalmente, se requiere IgA polimérica para unir antígenos lumbinales para reducir su riesgo de penetración. Todas estas defensas críticas están subdesarrolladas en los recién nacidos prematuros, lo que aumenta su susceptibilidad a las lesiones y enfermedades gastrointestinales (6,8).

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la ECN suelen comenzar como un cambio brusco de la tolerancia enteral. Puede asociar múltiples síntomas gastrointestinales tales como distensión y/o eritema abdominal, aumento en salidas por SNG (sonda nasogástrica), diarrea, vómitos biliosos y hematoquecia. También puede presentarse con apneas y otras alteraciones respiratorias o

variaciones de la temperatura (1,3). El momento de aparición de los síntomas sigue una distribución bimodal, en los RNPT <26 SEG la media de aparición es de 23 ddv (días de vida) y en los >31 SEG los 11 ddv (1).

En el caso de la PIE la edad media de presentación es de 0-15 días. Comienza con distensión abdominal aguda (sin eritema abdominal, crepitación ni induración). Puede asociar coloración azulada del abdomen. Otros hallazgos son hipotensión, taquicardia y signos precoces de peritonitis (2,9).

Diagnóstico

El diagnóstico de ECN se realiza gracias a la presencia de clínica compatible junto con hallazgos radiológicos. El diagnóstico definitivo de ECN es quirúrgico, visualizándose la necrosis intestinal (1).

En cuanto a las pruebas de imagen, las más utilizadas son la radiografía de abdomen y la ecografía abdominal. Los hallazgos más característicos son la dilatación intestinal, neumatosis intestinal (presencia de burbujas de gas en la pared del intestino), neumoperitoneo (si existe perforación), gas en la vena porta y asa centinela. También se puede visualizar aumento de la ecogenicidad y alteraciones de la perfusión en la ecografía (1).

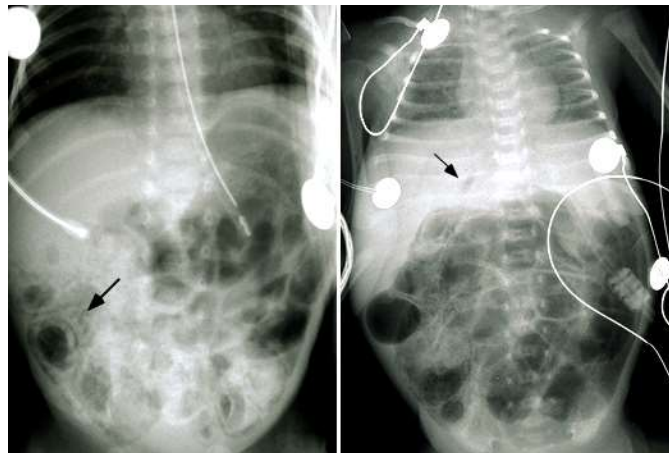


Imagen 1. Radiografía de abdomen en paciente con ECN. Las flechas señalan neumatosis intestinal. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 202AD [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis#>

En cuanto a las pruebas de laboratorio, la ECN suele presentarse acompañada de alteraciones hematológicas tales como trombopenia y neutropenia. También puede asociar CID (coagulación intravascular diseminada). También se ha descrito variación en algunos parámetros bioquímicos tales como la concentración de sodio, el equilibrio ácido-base y la concentración plasmática de glucosa. Es importante la recogida de hemocultivos cuando existe sospecha de ECN, ya que alrededor del 30% se presentan con bacteriemia (1, 10).

Según los signos clínicos y radiológicos que encontremos en la exploración podemos clasificar a los pacientes en distintos estadios de gravedad. Para ello, la clasificación de Bell es la más aceptada (1) (tabla 1)

En el caso de la PIE, la sospecha clínica viene dada por los hallazgos descritos arriba. El diagnóstico se acota ante hallazgo de neumoperitoneo sin neumatosis intestinal asociada. El diagnóstico de certeza se obtiene por observación directa de la perforación aislada, sin observarse otras alteraciones nivel histopatológico (2).

Tabla 1. Clasificación de gravedad en ECN. . Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 202AD [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis#>

Estadio	Clasificación	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiológicos
IA	Sospecha	Inestabilidad térmica, apneas, bradicardia, letargia	Distensión abdominal, vómitos, sangre oculta en heces	Dilatación intestinal leve, ileo leve
IB	Sospecha	Inestabilidad térmica, apneas, bradicardia, letargia	Deposiciones sanguinolentas	Dilatación intestinal leve, ileo leve
IIA	Definitiva, leve	Inestabilidad térmica, apneas, bradicardia, letargia	Anteriores más ausencia de peristaltismo. Rigidez abdominal puede o no estar presente.	Dilatación intestinal, ileo, neumatosis intestinal
IIB	Definitiva, moderada	Anteriores más acidosis metabólica y trombopenia	Anteriores más rigidez abdominal, con/sin celulitis abdominal y/o	Igual que IIA más ascitis

			masa abdominal izquierda	
IIIA	Avanzada, grave, sin perforación	Igual que IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis combinada, CID y neutropenia	Anteriores más signos de peritonitis, importante rigidez y distensión abdominal	Igual que IIA más ascitis
IIIB	Avanzada, grave, perforación	Igual a IIIA	Igual a IIIA	Anteriores, más neumoperitoneo

Tratamiento

El manejo inicial en ambas patologías es similar. Las medidas generales incluyen dejar al paciente a dieta absoluta, nutrición parenteral total, iniciar antibioterapia intravenosa empírica, colocar SNG (sonda nasogástrica a derivar) y administrar tratamiento de soporte vasoactivo o respiratorio si el paciente lo precisa.

En el caso de la ECN se puede valorar indicar únicamente tratamiento médico si la enfermedad se encuentra en estadios iniciales. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico se valorarán en función de la respuesta del paciente al tratamiento médico, su estabilidad clínica y la presencia o no de perforación intestinal (4) En el caso de la PIE, el manejo es eminentemente quirúrgico (2)

En ambos casos, existen dos opciones de tratamiento: la laparotomía exploradora y la colocación de un drenaje peritoneal. El enfoque clásico continúa siendo la laparotomía con creación de estomas. La medida elegida como primera línea de tratamiento varía según el centro. Sin embargo, diversos estudios recientes valoran la utilización de drenaje peritoneal como primera opción, sobre todo en los casos de PIE, reservando la laparotomía para casos más graves. En la ECN las últimas recomendaciones reservan la colocación de drenaje peritoneal para aquellos pacientes que en la actualidad se encuentran muy inestables clínicamente para soportar una intervención quirúrgica (2,4))

Complicaciones a largo plazo

Los resultados neurológicos y del neurodesarrollo son sin duda los más importantes desde el punto de vista de la calidad de vida. Las complicaciones neurológicas a corto plazo son la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular (LPV) y las lesiones de la sustancia blanca. En general, numerosos estudios recientes apuntan a que la ECN aumenta el riesgo de HIV, LPV y de malos resultados en el desarrollo neurológico. Hay que tener en cuenta que la valoración del neurodesarrollo no está bien estandarizada y que estos estudios son especialmente complejos. (11)

Existen muy pocos datos sobre las secuelas gastrointestinales de la ECN, con la notable excepción del síndrome del intestino corto (SIC) y/o la insuficiencia intestinal (IF). Se ha reportado que los niños con presunta o probada ECN tenían 3,6 veces más probabilidades de sufrir problemas intestinales significativos a largo plazo. Estas secuelas parecen ser más frecuentes en niños que presentaron ECN que requirió tratamiento quirúrgico (12)

El fallo intestinal representa la reducción de la función y/o masa intestinal por debajo del mínimo necesario para mantener el crecimiento, la hidratación y el equilibrio electrolítico [45]. El SIC secundario a la ECN es la causa más frecuente de FI y el FI es la complicación más tenue e indeseable de la ECN después de la mortalidad

La estenosis intestinal es una complicación grave y frecuente de la ECN, que causa una morbilidad grave y prolongada relacionada con la necesidad de intervención quirúrgica, la necesidad prolongada de nutrición parenteral y el retraso en el inicio de la alimentación enteral. La incidencia notificada de estenosis varía ampliamente. Las adherencias pueden formarse tras una intervención quirúrgica y pueden ser una causa importante de obstrucción del intestino delgado, dolor e infertilidad. Se considera que la incidencia de adherencias tras una laparotomía por ECN es de aproximadamente el 10% (11)

Prevención

Se han propuesto numerosas estrategias para la prevención de los trastornos gastrointestinales del prematuro. Las más conocidas son la alimentación trófica de bajo volumen con calostro y leche materna (previene la atrofia de las vellosidades intestinales y las lesiones en la mucosa), probióticos (se propone que podrían reducir la incidencia), control de factores ambientales (contacto piel con piel, reducción de exposición a estímulos luminosos y sonoros). También

existen trabajos que investigan el posible uso de fármacos para su prevención, sobre todo moléculas relacionada con los TLR, pero actualmente no existe ninguna recomendación (13).

4. JUSTIFICACIÓN

La enterocolitis necrosante y la perforación intestinal espontánea suponen el grueso de la patología abdominal grave diagnosticada en prematuros <1500 gramos. El desarrollo de ambas patologías genera una repercusión clínica de variable espectro que puede afectar al pronóstico del paciente, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad a largo plazo.

La diferenciación entre estas afecciones es importante, ya que el abordaje suele ser diferente y las consecuencias en términos de morbimortalidad también. El objeto de nuestro trabajo es analizar las diferencias en cuanto a factores de riesgo prenatales, perinatales en el desarrollo de una u otra patología. Además, realizaremos un análisis de la presentación clínica en ambos casos y de las complicaciones a largo plazo que puedan estar asociadas.

5. OBJETIVOS

- Objetivo principal:

- Evaluar las diferencias existentes entre dos grupos de neonatos prematuros con bajo peso al nacer (<1500 gr) que presentaron enterocolitis necrosante como perforación intestinal espontánea en una UCI neonatal de nivel III.

- Objetivos secundarios:

- Estudiar los factores prenatales y perinatales asociados a estos dos tipos de patologías
- Comparar las diferencias clínico-analíticas entre ambos grupos y su influencia en la morbimortalidad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se ha realizado un estudio longitudinal, retrospectivo (tipo cohortes) descriptivo y analítico, que recoge a recién nacidos prematuros (RNPT) con peso inferior a 1500 gramos afectados por enterocolitis necrosante (ECN) o perforación intestinal espontánea (PIE) en la UCIN del Hospital Universitario Miguel Servet entre 2006 y 2022.

A la hora de seleccionar la muestra se utilizaron diversos criterios de inclusión y exclusión:

1. Criterios de inclusión:

1. RNPT con peso al nacer menor a 1500g y diagnóstico de ECN o PIE durante el periodo de estudio.

2. Criterios de exclusión:

1. Pacientes que presentaran alguna malformación congénita del tracto gastrointestinal.
2. Pacientes con perforación por encima del ángulo de Treitz.
3. Aquellos catalogados como ECN inferior a grado II de Bell, es decir, se excluyeron a aquellos que no presentaban signos de neumatosis intestinal.

La búsqueda de pacientes se ha realizado utilizando el programa Neosoft (Sociedad Española de Neonatología) que incluye a todos los pacientes atendidos por la Unidad de Neonatología desde 2006. Los datos introducidos para generar la búsqueda fueron “perforación intestinal” y “enterocolitis necrosante” aplicando como filtro un peso inferior a 1500g. Se usó este programa y la historia clínica electrónica para acceder a los datos correspondientes a su ingreso.

Se recogieron las siguientes variables:

- Epidemiológicas: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, estancia en UCI y estancia total en nuestra unidad.
- Prenatales: antecedente de preeclampsia materna, diabetes gestacional, rotura prolongada de membranas y corioamnionitis; administración de corticoides prenatales.
- Perinatales: Tipo de parto, Apgar al minuto y a los 5 minutos, necesidad de RCP, IOT, masaje cardiaco y administración de adrenalina; índice de CRIB; temperatura, hematocrito y glucemia al ingreso.
- Clínicas:
 - Respiratorias: administración de surfactante (nº de dosis), días de ventilación mecánica invasiva, necesidad de ventilación de alta frecuencia, días de oxigenoterapia, diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP, tanto global – más de 28 días de necesidad de oxígeno, como su grado moderado – grave – necesidad de oxígeno a las 36 semanas).
 - Hemodinámicas: presencia de ductus y las medidas terapéuticas encaminadas a su tratamiento (ibuprofeno o intervención quirúrgica), proBNP al diagnóstico de ductus, uso de inotrópicos en la primera semana de vida y durante el episodio abdominal.
 - Digestiva: días de inicio de nutrición enteral (especificando si se realizó previa al desarrollo del episodio abdominal o no), días de vida a la retirada de nutrición parenteral, edad de inicio de clínica; clasificación de episodio en PIE, NEC con tratamiento médico y NEC con tratamiento quirúrgico; días de vida al reinicio de alimentación enteral; necesidad de ileostomía (en caso de precisarla, día de vida al cierre).
 - Bioquímicos: niveles de PCR y PCT previos a episodio; cifra de citrulina en cribado neonatal; nivel máximo de fosfatasa alcalina y nivel de fósforo mínimo.

- Hematológico: existencia o no de trombopenia y neutropenia, necesidad de transfusión de hematíes y plasma.
- Complicaciones de la prematuridad: hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y retinopatía del prematuro que precisó tratamiento.

Una vez recogidos los datos se dividió la muestra en grupos según patología: enterocolitis necrosante (se subdividió a su vez en grupo que precisó tratamiento médico y quirúrgico) y perforación intestinal espontánea.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 29.0.1.0. Se llevaron a cabo diversas pruebas estadísticas con el objetivo de analizar los datos recopilados y obtener conclusiones significativas.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) y las medidas de dispersión (desviación estándar y rango) para cada variable. Esto permitió tener una visión general de la distribución de los datos y de su variabilidad.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de correlación para determinar la relación entre las variables. Se utilizó el análisis de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre variables categóricas. Se calcularon los valores chi-cuadrado y los valores p para determinar la significancia estadística de las asociaciones encontradas, además del cálculo del riesgo relativo y el intervalo de confianza.

Para las variables cuantitativas, en primer lugar, se realizó un test de normalidad (Test de Kolmogorov Smirnov) que las clasificó en variables paramétricas y no paramétricas. Para analizar el primer grupo se utilizó la t de student para muestras independientes. En el segundo se utilizó el test U de Mann Whitney. Se examinó la fuerza y la dirección de la relación entre las variables, y se calcularon los valores p para determinar la significancia estadística de las correlaciones encontradas.

También se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de tres o más grupos. Se examinaron los valores p y los tamaños del efecto para determinar la significancia estadística y la magnitud de las diferencias encontradas. Para las variables no paramétricas se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

Además, se realizó un análisis de regresión para evaluar la influencia de una variable independiente sobre una variable dependiente. Se utilizó el método de regresión logística para tener en cuenta la contribución conjunta de múltiples variables independientes. Se examinaron los coeficientes de regresión estandarizados, los valores p y los intervalos de confianza para evaluar la significancia estadística de los resultados.

Aspectos éticos:

Este trabajo dispone de la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

En todo momento durante la realización del estudio se respetará la confidencialidad y e anonimato de los pacientes. Al tratarse de un estudio retrospectivo que abarca los pacientes recogidos durante un largo periodo de tiempo, muchos de ellos ya dados de alta de consultas, impide la obtención de un consentimiento informado por parte de los pacientes o sus tutores legales.

La revisión se realizó utilizando información obtenida a través de los sistemas informáticos del servicio de salud de Aragón (HCE SALUD), utilizando las credenciales autorizadas del personal médico y de atención. Los datos de los pacientes fueron encriptados en una base de datos de manera que no se puedan identificar. Solo las personas responsables de la investigación tuvieron acceso a estos datos. Los investigadores afirman no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el tema de la investigación. Este proyecto no recibió ninguna financiación

7. RESULTADOS

Estudio descriptivo

Variables epidemiológicas

En la figura x se observa la distribución por sexos. Se observa un mayor número de casos en varones (62,9%) que en mujeres (37,1%). En la figura 1 se presenta el gráfico de distribución por sexo en nuestra muestra.

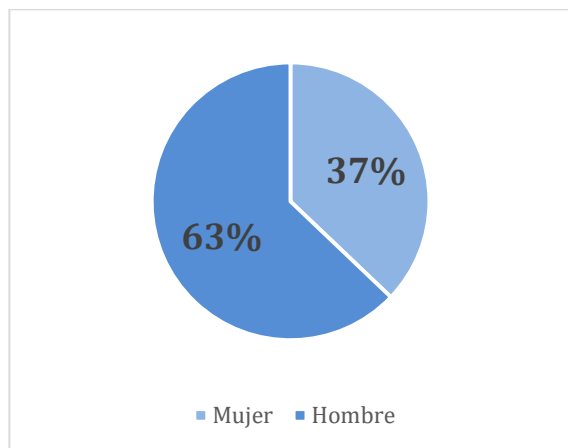


Figura 1. Distribución por sexo (n=62)

En cuanto a la edad gestacional, observamos una media de 26,92 con una desviación estándar de 2,46. La EG mínima fue 24,00 SEG y la máxima 34,00 SEG. En cuanto al peso al nacimiento la media fue de 843,19 gramos con una desviación estándar de 230,96 gramos. El peso mínimo en nuestra muestra fue de 400 gramos y el máximo de 1490 gramos. La mayor parte de los pacientes nacieron con un peso superior al percentil 5 para su edad gestacional (80,6%). En la figura 2 se presenta el histograma de distribución por peso al nacimiento de la cohorte estudiada

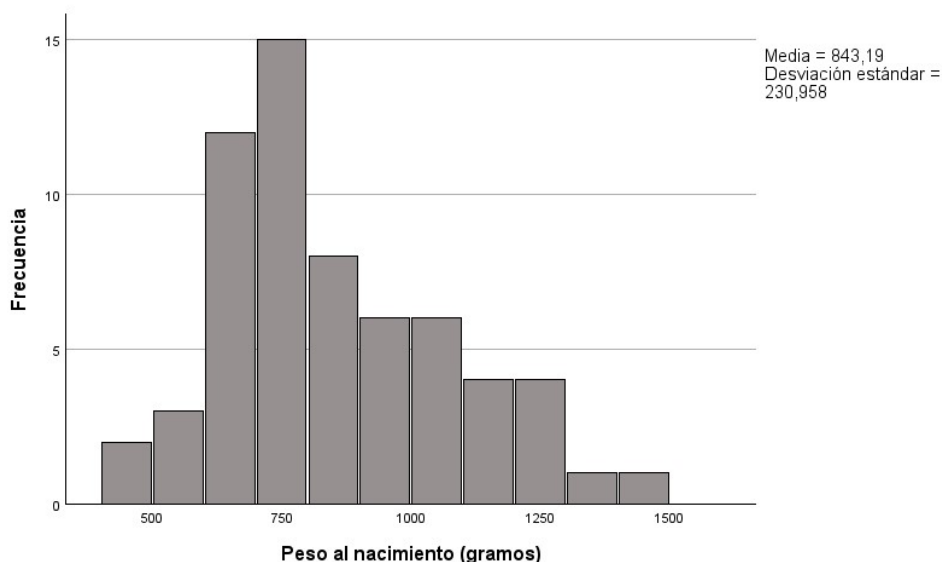


Figura 2. Distribución por peso al nacimiento

Factores de riesgo: prenatales, perinatales

La mayoría de los pacientes no presentaron factores prenatales, siendo los más destacados (16,1% preeclampsia, 6,5% diabetes, 27,4% corioamnionitis). La mayor parte de los pacientes recibió corticoides prenatales (82,3%), de estos el 76,47 % recibió la tanda completa (2 dosis).

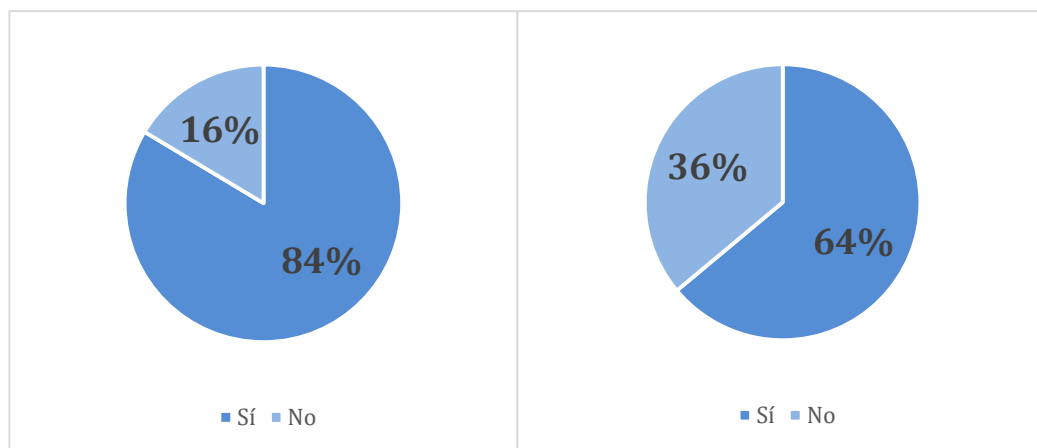


Figura 3. Distribución según administración de corticoides prenatales (primer gráfico) y según recibieron o no tanda completa (segundo gráfico). N=61

En cuanto al perinatal inmediato, el 87.1% de los pacientes precisaron reanimación en sala de partos, de estos el 75,92% requirió intubación (INTUBACIÓN) y únicamente el 16,66% precisó masaje cardíaco y administración de adrenalina. La mediana el Apgar al minuto es 5 con una desviación estándar de 2,68. La mediana del Apgar a los 5 minutos es 8 con una desviación estándar de 2,26.

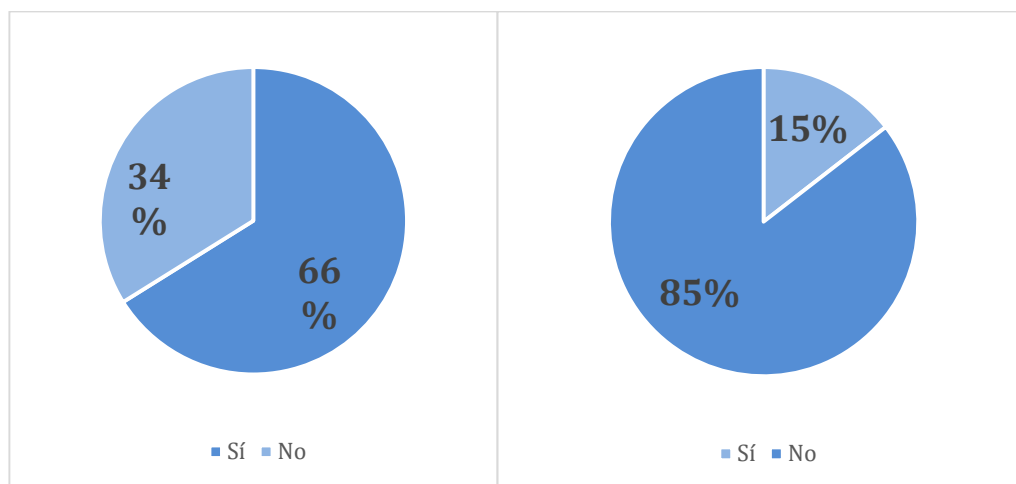


Figura 4. Distribución según Intubación (primer gráfico) y masaje cardíaco en sala de partos (segundo gráfico). N=62

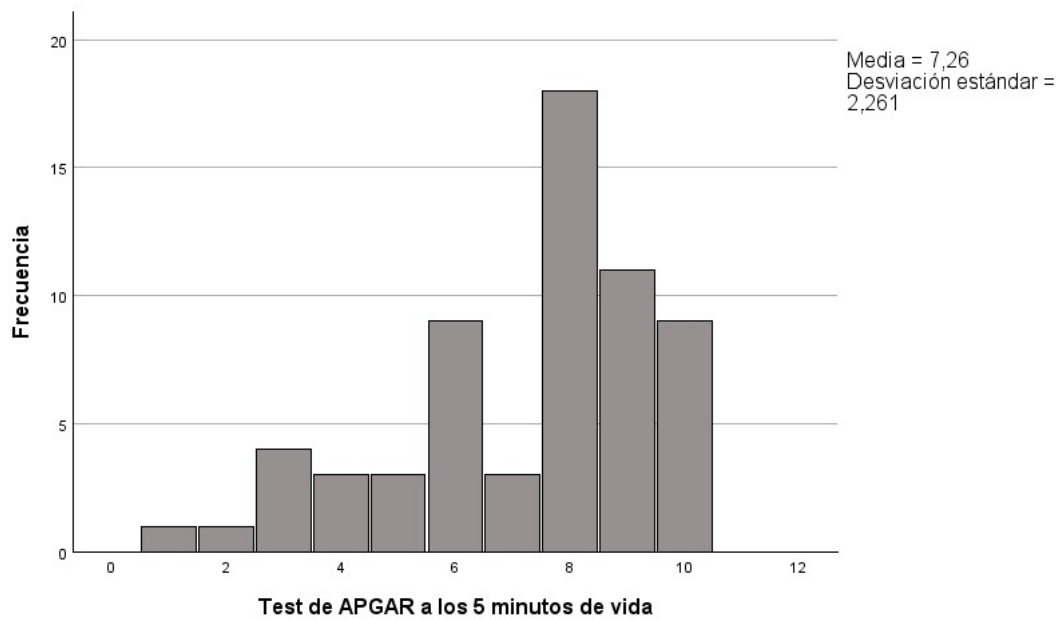


Figura 5. Distribución puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida

Variables clínicas

En nuestra muestra observamos la siguiente distribución de patología abdominal: 29% PIE, 17,7% NEC con tratamiento médico y 53,2% NEC con tratamiento quirúrgico. El inicio de la clínica tuvo una media de 11,72 días \pm 8.93 DE.

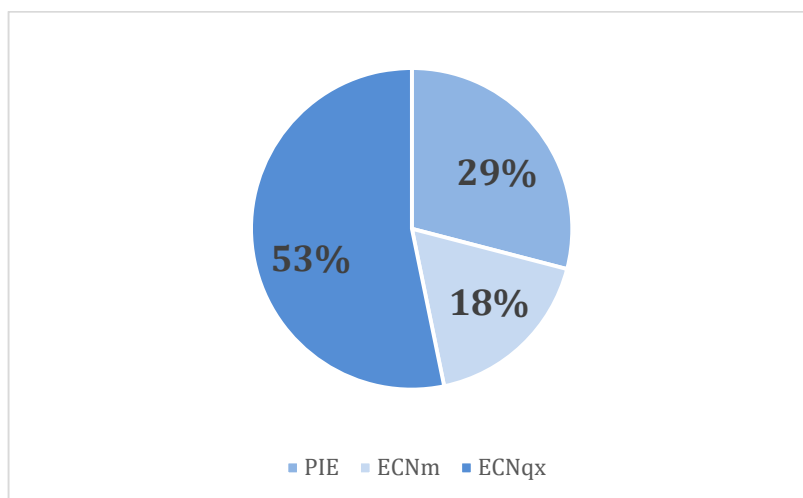


Figura 5. Distribución de casos ECNm (ECN con tratamiento médico+/- drenaje peritoneal), ECNqx (ECN que precisa laparotomía) y PIE (perforación intestinal espontánea). N=62

Respiratorias

La media del tiempo de ventilación mecánica invasiva fue de 509,94 horas (21,22 días) \pm 582,799 (24,53 días) DE y el tiempo total de oxigenoterapia se corresponde con una media de 1431,10 horas (59.6 días) \pm 1115,751

(46,48 días) DE. El 33,9% de los pacientes precisaron ventilación de alta frecuencia durante su ingreso. Del total de nuestra muestra el 72,9% de los pacientes desarrolló displasia broncopulmonar (DBP), siendo esta clasificada como moderada-grave en el 51,11% de los diagnosticados.

Hemodinámicas

La mayoría de los pacientes (67,7%) presentó Ductus arterioso persistente, de estos el 64,28% precisaron tratamiento farmacológico para su cierre (en el 48,14% de los casos el ibuprofeno fue el fármaco utilizado). Se recurrió a la cirugía en 42,85% de los pacientes diagnosticados.

El 59,7% de los pacientes requirió soporte con drogas vasoactivas durante la primera semana de vida (un 21% precisó hidrocortisona). Durante el episodio abdominal (ECN o PIE) alrededor de la mitad recibieron soporte vasoactivo (56,5%).

Nutricionales

El 46,8% de los pacientes habían iniciado aportes de nutrición enteral previamente al episodio abdominal. La media de día de vida de reinicio de nutrición enteral trófica tras el episodio fue $28,52 \text{ días} \pm 18,549 \text{ DE}$. La media de días de vida a la retirada de la nutrición parenteral fue de $44,59 \pm 25,15 \text{ DE}$. El 55,8% de los pacientes precisó colocación de ileostomía y la media de días de vida al cierre fue $77,75 \text{ días} \pm 32,99$.

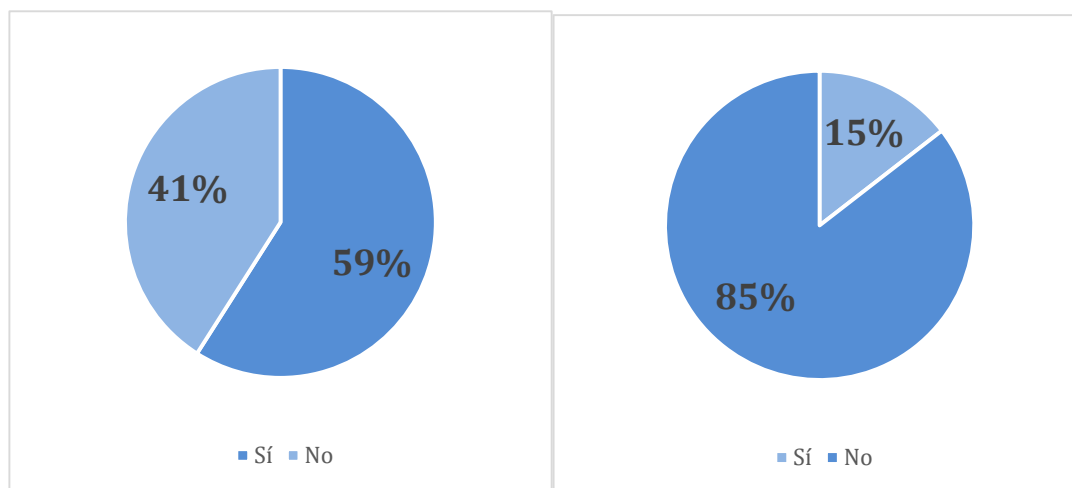


Figura 6. Distribución de casos según necesidad de ileostomía (primer gráfico; n=61) y drenaje peritoneal (segundo gráfico n=62)

Infecciosos

El 75,8% de los pacientes presentó elevación de marcadores (PCR o PCT) durante el episodio. Los valores máximos presentan una media de $8,92 \pm 6,75 \text{ DE}$ días de vida en el caso de la PCR.

Hematológicos

El 64,5% de los pacientes presentaron trombopenia menor de 150.000 plaquetas durante el episodio. La media fue de 42.892,50

Complicaciones / secuelas prematuridad

El 61,3% de los pacientes presentó Hemorragia intraventricular, de estos el 52,63% se catalogó como grados III-IV. En cuanto a las complicaciones oftalmológicas, el 37,1% presentó retinopatía de la prematuridad (Retinopatía de la prematuridad) con necesidad de tratamiento. La tasa de mortalidad de nuestra cohorte fue de un 17,7%.

Tabla 2. Descriptivo variables cualitativas

		Recuento	% de N subtablas
Preeclampsia	Sí	10	16,1%
	No	52	83,9%
Diabetes	Sí	4	6,5%
	No	58	93,5%
Rotura prematura de membranas	Sí	16	25,8%
	No	46	74,2%
Corioamnionitis	Sí	17	27,4%
	No	45	72,6%
Esteroides	Sí	51	83,6%
	No	10	16,4%
Tanda completa	Sí	39	63,9%
	No	22	36,1%
Sexo	Mujer	23	37,1%
	Hombre	39	62,9%
Pequeño para la edad gestacional	Sí	12	19,4%
	No	50	80,6%
Cesárea	Sí	27	43,5%
	No	35	56,5%
Reanimación	Sí	54	87,1%
	No	8	12,9%
Intubación	Sí	41	66,1%
	No	21	33,9%
Masaje	Sí	9	14,5%
	No	53	85,5%
Adrenalina	Sí	9	14,5%
	No	53	85,5%
Surfactante	Sí	45	72,6%

	No	17	27,4%
Surfactante en sala de partos	Sí	20	32,3%
	No	42	67,7%
Ventilación mecánica invasiva	Sí	59	95,2%
	No	3	4,8%
Ventilación de alta frecuencia	Sí	21	33,9%
	No	41	66,1%
Displasia broncopulmonar	Sí	45	72,6%
	No	17	27,4%
Ductus arterioso persistente	Sí	42	67,7%
	No	20	32,3%
Fármacos Ductus arterioso persistente	Sí	27	44,3%
	No	34	55,7%
Ibu Ductus arterioso persistente	Sí	13	21,3%
	No	48	78,7%
Cirugía Ductus arterioso persistente	Sí	18	29,5%
	No	43	70,5%
Inotrópicos 1ª semana de vida	Sí	37	60,7%
	No	24	39,3%
Hidrocortisona 1ª semana de vida	Sí	13	21,3%
	No	48	78,7%
Inotrópicos en ep abdominal	Sí	35	57,4%
	No	26	42,6%
Adrenalina episodio abdominal	Sí	15	24,6%
	No	46	75,4%
Nutrición enteral previo evento	Sí	29	48,3%
	No	31	51,7%
PIE/NEC	Sí	44	71,0%
	No	18	29,0%
PIE /NEC qx	Sí	32	64,0%

	No	18	36,0%
Drenaje	Sí	9	14,5%
	No	53	85,5%
PCR/PCT	Sí	47	75,8%
	No	15	24,2%
Trombopenia	Sí	40	64,5%
	No	22	35,5%
Neutropenia	Sí	14	23,0%
	No	47	77,0%
Ileosotomía	Sí	36	59,0%
	No	25	41,0%
Hemorragia intraventricular	Sí	38	63,3%
	No	22	36,7%
Hemorragia intraventricular grado III-IV	Sí	20	33,3%
	No	40	66,7%
LPV	Sí	1	1,7%
	No	59	98,3%
Retinopatía de la prematuridad con tto	Sí	23	38,3%
	No	37	61,7%
Displasia broncopulmonar moderada-grave	Sí	23	37,1%
	No	39	62,9%
Exitus	Sí	11	17,7%
	No	51	82,3%
Exitus+displasia broncopulmonar moderada-grave	Sí	33	53,2%
	No	29	46,8%

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante; ENQx: ECN con laparotomía; ENM: ECNm: ECN con tratamiento médico +/-drenaje

Tabla 3. Descriptivo variables cuantitativas

N	Media	Mediana	Desv. estándar	Rango
Válido				

Edad materna	54	33,74	34,00	5,173	25
Edad gestacional (semanas)	62	26,9240	26,0700	2,46424	10,00
Peso al nacimiento (gramos)	62	843,19	785,00	230,958	1090
APGAR al minuto	61	4,98	5,00	2,680	9
APGAR a los 5 minutos	62	7,26	8,00	2,261	9
CRIB	56	6,25	6,00	3,714	14
FIO2 mínima a las 12 horas	55	24,84	21,00	9,731	49
FIO2 máxima a las 12 horas	55	53,55	40,00	29,165	79
Exceso de bases mínimo a las 12 horas	55	-5,520	-4,400	4,7649	22,8
Temperatura al ingreso	61	36,210	36,200	0,6531	4,4
Hematocrito al ingreso	60	44,452	45,000	8,5755	38,0
Glucemia al ingreso	58	100,12	85,00	74,569	324
Tiempo de ventilación invasiva (horas)	62	509,94	324,00	582,799	2640
Tiempo ventilación (horas)	59	926,37	768,00	713,950	2820
Tiempo de oxigenoterapia	62	1431,10	1128,00	1115,751	4368
Nº ciclos de ibuprofeno	60	0,22	0,00	0,454	2
ProBNP	31	22150,87	12454,00	#####	134527

Días de vida inicio trófica	52	14,94	10,00	16,276	85
Días de vida retirada Nutrión parenteral	49	44,59	40,00	25,157	118
Días de vida inicio clínica	61	11,72	9,00	8,933	46
Máxima PCR	51	8,9259	6,8600	6,75106	27,53
Tiempo máximo a elevación de PCR (días)	47	16,89	11,00	17,624	107
Máxima PCT	24	107,8054	13,6950	#####	2144,33
Tiempo máximo hasta la elevación de PCT	24	15,33	15,00	8,417	27
Mínima cifra de plaquetas	40	42892,50	37000,00	#####	95000
Días reinicio Nutrición enteral	50	28,52	23,00	18,549	81
Días de vida cierre ileostomía	28	77,75	81,50	32,997	150
Citrulina	32	15,0469	14,5150	4,20673	17,61
Fosfatasa alcalina máxima	47	826,62	603,00	739,806	3937
Fósforo mínimo	44	4,7164	4,7500	1,55310	8,30

CRIB: Clinical Risk Index for Babies; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; VM: ventilación mecánica; ProBNP: péptido atrial natriurético; PCR: proteína c reactiva; PCT: procalcitonina

Análisis bivariante

Las variables principales utilizadas para el contraste de hipótesis fueron la ECN (estratificando según si requirió tratamiento quirúrgico o no) y la PIE. Estas variables se estratificaron en 3:

- Contraste de hipótesis 1: ECN con tratamiento quirúrgico vs PIE

- Contraste de hipótesis 2: ECN (todos los casos) vs PIE
- Contraste de hipótesis 3: ECN con tratamiento médico (+/- drenaje) vs ECN que precisó laparotomía vs PIE

Las variables cuantitativas se sometieron a un test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) clasificándose en paramétricas y no paramétricas.

También se llevó a cabo un análisis de las variables fallecimiento y fallecimiento o displasia broncopulmonar moderada – grave por separado.

Tabla 4. Contraste de hipótesis 2. Variables cuantitativas. Variables paramétricas

		ECN	PIE	Significación
Edad materna	Media	33,32	34,65	0,379
	Desv estándar	5,281	4,962	
Hematocrito al ingreso	Media	44,177	45,147	0,674
	Desv estándar	9,0294	7,5127	
Días de vida al inicio de la nutrición enteral	Media	15,03	14,76	0,954
	Desv estándar	17,238	14,593	
Días de vida a la retirada de la nutrición parenteral	Media	48,06	37,44	0,115
	Desv estándar	27,489	18,224	
Días de vida al inicio de la clínica	Media	12,51	9,83	0,234
	Desv estándar	9,560	7,106	
Máximo valor de PCR en suero	Media	9,2957	8,1169	0,555

	Desv estándar	6,99157	6,33294	
Máximo valor de PCT en suero	Media	168,1486	23,3250	0,359
	Desv estándar	569,09971	28,25752	
Tiempo hasta elevar la PCR desde el ingreso	Media	19,39	12,06	0,053
	Desv estándar	20,076	10,427	
Tiempo hasta elevar la PCR desde el ingreso	Media	17,14	12,80	0,220
	Desv estándar	8,018	8,715	
Mínima cifra de plaquetas	Media	39203,57	51500,00	0,148
	Desv estándar	23657,220	25271,256	
Días de vida al reinicio de la nutrición enteral tras inicio de cuadro abdominal	Media	31,24	22,75	0,083
	Desv estándar	20,202	13,183	
Días de vida al cierre de ileostomía	Media	78,00	77,22	0,955
	Desv estándar	30,621	39,553	
Valores de citrulina	Media	15,4117	13,9525	0,404

	Desv estándar	4,47732	3,26788	
Valor máximo de fosfatasa alcalina en suero	Media	908,09	634,57	0,115
	Desv estándar	851,028	311,947	
Valor mínimo de fósforo en suero	Media	4,5494	5,1146	0,232
	Desv estándar	1,64293	1,28510	
Estancia total en nuestra unidad	Media	81,25	97,33	0,177
	Desv estándar	44,261	40,656	
Estancia en UCI neonatal	Media	62,73	69,06	0,585
	Desv estándar	38,482	47,398	

UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: entorocolitis necrosante

Tabla 5. Contraste de hipótesis 2. Variable cuantitativas, Variables no paramétricas

		ECN	PIE	Significación
Edad gestacional (semanas)	Mediana	26,56	25,79	,360
	Rango	8,85	10,00	
Peso al nacimiento (gramos)	Mediana	795,00	740,00	,957
	Rango	1090,00	690,00	
Test de Apgar al minuto	Mediana	5,00	6,00	,566
	Rango	9,00	8,00	

Test de Apgar a los 5 minutos	Mediana	8,00	8,00	,912
	Rango	9,00	7,00	
CRIB	Mediana	7,00	5,00	,760
	Rango	14,00	12,00	
FiO2 mínima a las 12 horas de vida	Mediana	21,00	21,00	,627
	Rango	49,00	19,00	
FiO2 máxima a las 12 horas de vida	Mediana	40,00	32,50	,227
	Rango	79,00	79,00	
Exceso de bases mínimo a las 12 horas de vida	Rango	-4,00	-4,85	,875
	Mediana	20,80	14,80	
Temperatura al ingreso	Rango	36,10	36,35	,162
	Mediana	4,40	1,40	
Glucemia al ingreso	Rango	84,50	92,00	,657
	Mediana	318,00	312,00	
Nº de dosis surfactante	Rango	1,00	1,00	,935
	Mediana	3,00	3,00	
Tiempo VMI	Rango	348,00	192,00	,715
	Mediana	2640,00	1764,00	
Tiempo total VM	Rango	864,00	744,00	,284
	Mediana	2676,00	2760,00	
Tiempo oxigenoterapia	Rango	1092,00	1176,00	,932
	Mediana	3912,00	4344,00	
Ciclos Ibuprofeno	Rango	0,00	0,00	,224
	Mediana	1,00	2,00	
ProBNP	Mediana	12623,50	11912,00	,694
	Rango	#####	38704,00	

CRIB: Clinical Risk Index for Babies; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; VM: ventilación mecánica; ProBNP: péptido atrial natriurético

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN:entorocolitis necrosante

Tabla 6. Contraste de hipótesis 1. Variables cuantitativas. Variables paramétricas

		ECNqx	PIE	Significación
Edad materna	Media	33,72	34,89	0,440
	Desv estándar	4,792	4,922	
Hematocrito al ingreso	Media	42,759	45,050	0,335
	Desv estándar	9,0261	7,3001	
Días de vida al inicio de la nutrición enteral	Media	15,63	14,06	0,383
	Desv estándar	19,598	14,473	
Días de vida a la retirada de la nutrición parenteral	Media	48,78	36,94	0,067
	Desv estándar	30,650	17,764	
Días de vida al inicio de la clínica	Media	13,23	9,53	0,067
	Desv estándar	10,122	7,035	
Máximo valor de PCR en suero	Media	10,5200	8,1169	0,267
	Desv estándar	7,39909	6,33294	
	Media	17,8280	23,3250	0,580

Máximo valor de PCT en suero	Desv estándar	12,36644	28,25752	
	Media	20,38	12,06	0,122
Tiempo hasta elevar la PCR desde el ingreso	Desv estándar	22,263	10,427	
	Media	16,90	12,80	0,315
Tiempo hasta elevar la PCR desde el ingreso	Desv estándar	9,024	8,715	
	Mínima cifra de plaquetas	Media	39385,00	51500,00
Desv estándar		23645,546	25271,256	
Días de vida al reinicio de la nutrición enteral tras inicio de cuadro abdominal	Media	32,96	22,75	0,076
	Desv estándar	22,998	13,183	
Días de vida al cierre de ileostomía	Media	77,83	77,22	0,986
	Desv estándar	31,500	39,553	
Valores de citrulina	Media	16,4093	13,9525	0,110
	Desv estándar	4,72990	3,26788	
	Media	993,96	634,57	0,107

Valor máximo de fosfatasa alcalina en suero	Desv estándar	986,548	311,947	
Valor mínimo de fósforo en suero	Media	4,7905	5,1146	0,851
	Desv estándar	1,69386	1,28510	
Estancia total en nuestra unidad	Media	79,88	97,33	0,153
	Desv estándar	45,013	40,656	
Estancia en UCI neonatal	Media	62,34	69,06	0,626
	Desv estándar	39,363	47,398	

UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante; ECNqx: enterocolitis con laparotomía;

Tabla 7. Contraste de hipótesis 1. Variables cuantitativas no paramétricas

		ECNqx	PIE	Significación
Edad gestacional (semanas)	Mediana	26,64	25,79	,354
	Rango	8,28	10,00	
Peso al nacimiento (gramos)	Mediana	850,00	740,00	,418
	Rango	920,00	690,00	
Test de Apgar al minuto	Mediana	5,00	6,00	,421
	Rango	9,00	8,00	
Test de Apgar a los 5 minutos	Mediana	8,00	8,00	,819
	Rango	9,00	7,00	
CRIB	Mediana	5,00	5,00	,963

	Rango	12,00	12,00	
FiO2 mínima a las 12 horas de vida	Mediana	21,00	21,00	,799
	Rango	39,00	19,00	
FiO2 máxima a las 12 horas de vida	Mediana	40,00	32,50	,223
	Rango	79,00	79,00	
Exceso de bases mínimo a las 12 horas de vida	Mediana	-4,00	-4,85	,923
	Rango	20,00	14,80	
Temperatura al ingreso	Mediana	36,40	36,35	,477
	Rango	4,40	1,40	
Glucemia al ingreso	Mediana	89,50	92,00	,259
	Rango	312,00	312,00	
Nº de dosis surfactante	Mediana	1,00	1,00	,983
	Rango	3,00	3,00	
Tiempo VMI	Mediana	396,00	192,00	,306
	Rango	2635,00	1764,00	
Tiempo total VM	Mediana	816,00	744,00	,237
	Rango	2640,00	2760,00	
Tiempo oxigenoterapia	Mediana	1092,00	1176,00	,930
	Rango	3600,00	4344,00	
Ciclos Ibuprofeno	Mediana	0,00	0,00	,163
	Rango	1,00	2,00	
ProBNP	Mediana	13849,50	11912,00	,749
	Rango	98554,00	38704,00	

CRIB: Clinical Risk Index for Babies; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; VM: ventilación mecánica; ProBNP: péptido atrial natriurético

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante; ECNqx: enterocolitis con laparotomía;

Tabla 8. Contraste de hipótesis 3. Análisis ANOVA. Variables cuantitativas paramétricas.

		Sig.
Edad materna	Entre grupos	,388
	Dentro de grupos	
	Total	
Hematocrito ingreso	Entre grupos	,140
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de vida al inicio de alimentación trófica	Entre grupos	,998
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de vida retirada NP	Entre grupos	,390
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de vida inicio clínica	Entre grupos	,498
	Dentro de grupos	
	Total	
Máxima PCR	Entre grupos	,121
	Dentro de grupos	
	Total	
Tiempo máxima PCR (días)	Entre grupos	,348
	Dentro de grupos	
	Total	
Máxima PCT	Entre grupos	,084
	Dentro de grupos	
	Total	
Tiempo máxima PCT	Entre grupos	,473
	Dentro de grupos	
	Total	
Mínima cifra de plaquetas	Entre grupos	,356
	Dentro de grupos	

	Total	
Citrulina	Entre grupos	,442
	Dentro de grupos	
	Total	
Fosfatasa alcalina máxima	Entre grupos	,320
	Dentro de grupos	
	Total	
Fósforo mínimo	Entre grupos	,428
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de vida al reinicio NE	Entre grupos	,260
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de estancia total en la unidad	Entre grupos	,416
	Dentro de grupos	
	Total	
Días de estancia UCI neonatal	Entre grupos	,851
	Dentro de grupos	
	Total	

UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Tabla 9. Contraste de hipótesis 3. Análisis de Kruskal Wallis. Variables cuantitativas no paramétricas

		ECNm	ECNqx	PIE	Significación
Edad gestacional (semanas)	Mediana	26,00	26,57	25,79	,654
	Rango	8,85	8,28	10,00	
Peso al nacimiento (gramos)	Mediana	680,00	850,00	740,00	,014
	Rango	590	920	690	
Test de Apgar al minuto	Mediana	5,50	5,00	6,00	,840
	Rango	8	9	8	
	Mediana	8,00	8,00	8,00	,879

Test de Apgar a los 5 minutos	Rango	6	9	7	
CRIB	Mediana	8,00	5,00	5,00	,316
	Rango	14	12	12	
FiO2 mínima a las 12 horas de vida	Mediana	21,00	21,00	21,00	,842
	Rango	49	39	19	
FiO2 máxima a las 12 horas de vida	Mediana	40,00	40,00	32,50	,479
	Rango	75	79	79	
Exceso de bases mínimo a las 12 horas de vida	Rango	-5,00	-4,00	-4,85	,743
	Mediana	13,50	20,80	14,80	
Temperatura al ingreso	Rango	36,00	36,35	36,35	,139
	Mediana	1,10	4,40	1,40	
Glucemia al ingreso	Rango	49,00	86,00	92,00	,123
	Mediana	200,00	312,00	312,00	
Nº de dosis surfactante	Rango	1,00	1,00	1,00	,780
	Mediana	3,00	3,00	3,00	
Tiempo VMI	Rango	192,00	384,00	192,00	,070
	Mediana	2064,00	2635,00	1764,00	
Tiempo total VM	Rango	960,00	768,00	744,00	,561
	Mediana	2412,00	2640,00	2760,00	
Tiempo oxigenoterapia	Rango	1152,00	1032,00	1176,00	,990
	Mediana	3840,00	3600,00	4344,00	
Ciclos Ibuprofeno	Rango	0,00	0,00	0,00	,231
	Mediana	1,00	1,00	2,00	
ProBNP	Mediana	12454,00	12793,00	11912,00	,609
	Rango	#####	98554,00	38704,00	

CRIB: Clinical Risk Index for Babies; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva; VM: ventilación mecánica; ProBNP: péptido atrial natriurético

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante; ECNqx: enterocolitis con laparotomía; ECNm: enterocolitis con tratamiento médico +/- drenaje

Variables epidemiológicas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a las variables edad materna, sexo, edad gestacional, estancia en UCI y estancia total (en todos los casos se obtiene un p-valor por encima de 0,05).

En cuanto a la variable peso al nacimiento, sí que se obtuvo una relación estadísticamente significativa (p valor 0,014) utilizando el contraste de hipótesis 3. En consecuencia, se llevó a cabo la prueba post hoc para determinar qué grupos difieren entre sí mediante U de Mann Whitney, obteniéndose una diferencia significativa entre los grupos de NEC con tratamiento médico y quirúrgico (mediana de 680 gramos vs 850 gramos respectivamente) con un p-valor ajustado de 0,011

Factores de riesgo: prenatales, perinatales y postnatales

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a las variables preeclampsia materna, diabetes gestacional, rotura prolongada de membranas y corioamnionitis, tipo de parto, Apgar al minuto y a los 5 minutos, necesidad de REANIMACIÓN, INTUBACIÓN en sala de partos, masaje cardiaco y administración de adrenalina; índice de CRIB; temperatura, hematocrito y glucemia al ingreso.

En cuanto a la administración de tanda completa de corticoides prenatales no se obtuvo relación significativa en ninguno de los grupos. Sin embargo, el contraste de hipótesis 2, observamos un RR de 0,69 con IC (95%) de 0,492 a 0,968 que podría sugerir un efecto protector respecto al desarrollo de NEC (probabilidad de desarrollarla un 31% inferior en el grupo expuesto respecto a no expuesto). Sin embargo, al observar un p-valor de 0,063 no podemos asumir esta asociación.

Si realizamos el contraste de hipótesis 3 y las variables cualitativas obtenemos una relación significativa entre la administración de fármacos para el cierre del ductus arterioso (p 0,045). Si analizamos esta variable, observamos que en el grupo expuesto a administración de ibuprofeno o paracetamol vs el no expuesto se observó una distribución de las variables PIE/NECm/NECqx (37%;25,9%;37% vs 23,5%; 8,8%; 67,6%). Sin embargo, no se obtuvo relación significativa en cuanto a la variable: tratamiento con ibuprofeno para cierre de Ductus arterioso persistente en relación a ningún contraste de hipótesis.

Tabla 10. Contraste de hipótesis 2: Variables cualitativas. Factores de riesgo.

		Frecuencias		Significación (2 colas)	RR	Intervalo de confianza (IC) al 95%
		ECN	PIE			
Preeclampsia	Sí	8	2	,709		
		80,0%	20,0%			

	No	36	16					
		69,2%	30,8%					
Diabetes materna	Sí	3	1	1,000				
		75,0%	25,0%					
	No	41	17					
		70,7%	29,3%					
Rotura prematura de membranas	Sí	11	5	1,000				
		68,8%	31,3%					
	No	33	13					
		71,7%	28,3%					
Corioamnionitis	Sí	10	7	,222				
		58,8%	41,2%					
	No	34	11					
		75,6%	24,4%					
Esteroides prenatales	Sí	35	16	,257				
		68,6%	31,4%					
	No	9	1					
		90,0%	10,0%					
Tanda completa de esteroides	Sí	25	14	,063	,690	,492- 0,968		
		64,1%	35,9%					
	No	19	3					
		86,4%	13,6%					
Sexo	Mujer	17	6	,695				
		73,9%	26,1%					
	Varón	27	12					
		69,2%	30,8%					
Pequeño para la edad gestacional	Sí	10	2	,481				

		83,3%	16,7%		
	No	34	16		
		68,0%	32,0%		
Cesárea	Sí	21	6	,299	
		77,8%	22,2%		
	No	23	12		
		65,7%	34,3%		
Reanimación en sala de partos	Sí	39	15	,681	
		72,2%	27,8%		
	No	5	3		
		62,5%	37,5%		
Intubación en sala de partos	Sí	30	11	,593	
		73,2%	26,8%		
	No	14	7		
		66,7%	33,3%		
Masaje cardiaco en sala de partos	Sí	8	1	,263	
		88,9%	11,1%		
	No	36	17		
		67,9%	32,1%		
Administración de adrenalina	Sí	8	1	,263	
		88,9%	11,1%		
	No	36	17		
		67,9%	32,1%		
Administración se surfactante	Sí	31	14	,756	
		68,9%	31,1%		
	No	13	4		
		76,5%	23,5%		

Administración de surfactante en sala de partos	Sí	15	5	,629
		75,0%	25,0%	
	No	29	13	,908
		69,0%	31,0%	
Ductus arterioso persistente	Sí	30	12	,251
		71,4%	28,6%	
	No	14	6	,176
		70,0%	30,0%	
Uso de fármacos para ductus arterioso persistente	Sí	17	10	,155
		63,0%	37,0%	
	No	26	8	,687
		76,5%	23,5%	
Uso de ibuprofeno para ductus arterioso persistente	Sí	7	6	1,000
		53,8%	46,2%	
	No	36	12	
		75,0%	25,0%	
Cirugía para Ductus arterioso persistente	Sí	15	3	
		83,3%	16,7%	
	No	28	15	
		65,1%	34,9%	
Inotrópicos en 1ª semana de vida	Sí	26	11	
		70,3%	29,7%	
	No	18	6	
		75,0%	25,0%	
Hidrocortisona en 1ª semana de vida	Sí	9	4	
		69,2%	30,8%	
	No	35	13	

		72,9%	27,1%		
Nutrición enteral previo al evento	Sí	19	10	,307	
		65,5%	34,5%		
	No	24	7		
		77,4%	22,6%		

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN:entorocolitis necrosante;

Tabla 11. Contraste de hipótesis 1. Variables cualitativas. Factores de riesgo

		Frecuencias		Significación (2 colas)	RR	Intervalo de confianza (IC) al 95%
		ECNqx	PIE			
Preeclampsia	Sí	8	2	1,000		
		80,0%	20,0%			
	No	36	16			
		69,2%	30,8%			
Diabetes materna	Sí	3	1	1,000		
		75,0%	25,0%			
	No	41	17			
		70,7%	29,3%			
ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	Sí	11	5	1,000		
		68,8%	31,3%			
	No	33	13			
		71,7%	28,3%			
Corioamnionitis	Sí	10	7	,273		
		58,8%	41,2%			
	No	34	11			
		75,6%	24,4%			

Esteroides prenatales	Sí	35	16	,237		
		68,6%	31,4%			
	No	9	1			
		90,0%	10,0%			
Tanda completa de esteroides	Sí	25	14	,080	,699	,485-1,00
		64,1%	35,9%			
	No	19	3			
		86,4%	13,6%			
Sexo	Mujer	17	6	,767		
		73,9%	26,1%			
	Varón	27	12			
		69,2%	30,8%			
PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	Sí	10	2	1,000		
		83,3%	16,7%			
	No	34	16			
		68,0%	32,0%			
Cesárea	Sí	21	6	,212		
		77,8%	22,2%			
	No	23	12			
		65,7%	34,3%			
REANIMACIÓN en sala de partos	Sí	39	15	,686		
		72,2%	27,8%			
	No	5	3			
		62,5%	37,5%			
INTUBACIÓN en sala de partos	Sí	30	11	,534		
		73,2%	26,8%			
	No	14	7			

		66,7%	33,3%	
Masaje cardiaco en sala de partos	Sí	8	1	,233
		88,9%	11,1%	
	No	36	17	
		67,9%	32,1%	
Administración de adrenalina	Sí	8	1	,233
		88,9%	11,1%	
	No	36	17	
		67,9%	32,1%	
Administración se surfactante	Sí	31	14	1,000
		68,9%	31,1%	
	No	13	4	
		76,5%	23,5%	
Administración de surfactante en sala de partos	Sí	15	5	,534
		75,0%	25,0%	
	No	29	13	
		69,0%	31,0%	
Ductus arterioso persistente	Sí	30	12	,829
		71,4%	28,6%	
	No	14	6	
		70,0%	30,0%	
Uso de fármacos para Ductus arterioso persistente	Sí	17	10	,078
		63,0%	37,0%	
	No	26	8	
		76,5%	23,5%	
Uso de ibuprofeno para Ductus arterioso persistente	Sí	7	6	,137
		53,8%	46,2%	

	No	36 75,0%	12 25,0%	
Cirugía para Ductus arterioso persistente	Sí	15 83,3%	3 16,7%	,095
	No	28 65,1%	15 34,9%	
Inotrópicos en 1ª semana de vida	Sí	26 70,3%	11 29,7%	,626
	No	18 75,0%	6 25,0%	
Hidrocortisona en 1ª semana de vida	Sí	9 69,2%	4 30,8%	1,000
	No	35 72,9%	13 27,1%	
NE previo al evento	Sí	19 65,5%	10 34,5%	,426
	No	24 77,4%	7 22,6%	

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECNqx: enterocolitis con laparotomía;

Tabla 12. Constraste de hipótesis 3. Variables cualitativas. Factores de riesgo

		Frecuencias			Significación (2 colas)
		PIE	NECm	NECqx	
Preeclampsia	Sí	2 20%	3 30%	5 50%	,505
	No	16 30,8%	8 15,4%%	28 53,8%	

Diabetes materna	Sí	1 25%	0 0,0%	3 75%	,559
	No	17 29,3%	11 19%	30 51,7%	
Rotura prematura de membranas	Sí	5 31,3%	3 18,8%	8 50,0%	,955
	No	13 28,3%	8 17,4%	25 54,3%	
Corioamnionitis	Sí	7 41,2%	2 11,8%	8 47,1%	,401
	No	11 24,4%	9 20,0%	25 55,6%	
Esteroides prenatales	Sí	16 31,4%	9 17,6%	26 51,0%	,376
	No	1 10,0%	2 20,0%	7 70,0%	
Tanda completa de esteroides	Sí	14 35,9%	6 15,4%	19 48,7%	,174
	No	3 13,6%	5 22,7%	14 63,6%	

Sexo	Mujer	6 26,1%	4 17,4%	13 56,5%	,911
	Varón	12 30,8%	7 17,9%	20 51,3%	
Pequeño para la edad gestacional	Sí	2 16,7%	5 41,7%	5 41,7%	,051
	No	16 32,0%	6 12,0%	28 56,0%	
Cesárea	Sí	6 22,2%	4 14,8%	17 63,0%	,397
	No	12 34,3%	7 20,0%	16 45,7%	
Reanimación en sala de partos	Sí	15 27,8%	10 18,5%	29 53,7%	,824
	No	3 37,5%	1 12,5%	4 50,0%	
Intubación en sala de partos	Sí	11 26,8%	7 17,1%	23 56,1%	,810
	No	7 33,3%	4 19,0%	10 47,6%	

Masaje cardiaco en sala de partos	Sí	1 11,1%	1 11,1%	7 77,8%	,270
	No	17 32,1%	10 18,9%	26 49,1%	
Administración de adrenalina	Sí	1 11,1%	1 11,1%	7 77,8%	,270
	No	17 32,1%	10 18,9%	26 49,1%	
Administración se surfactante	Sí	14 31,1%	6 13,3%	25 55,6%	,331
	No	4 23,5%	5 29,4%	8 47,1%	
Administración de surfactante en sala de partos	Sí	5 25,0%	3 15,0%	12 60,0%	,761
	No	13 31,0%	8 19,0%	21 50,0%	
Ductus arterioso persistente	Sí	12 66,7%	9 81,8%	21 63,6%	,532
	No	6 33,3%	2 18,2%	12 36,4%	

Uso de fármacos para Ductus arterioso persistente	Sí	10 37,0%	7 25,9%	10 37,0%	,045
	No	8 23,5%	3 8,8%	23 67,6%	
Uso de ibuprofeno para Ductus arterioso persistente	Sí	6 46,2%	3 23,1%	4 30,8%	,160
	No	12 25%	7 14,6%	29 60,4%	
Cirugía para Ductus arterioso persistente	Sí	3 16,7%	2 11,1%	13 72,2%	,182
	No	15 34,9%	8 18,6%	20 46,5%	
Inotrópicos en 1ª semana de vida	Sí	11 29,7%	7 18,9%	19 51,4%	,865
	No	6 25%	4 16,7%	14 58,3%	
Hidrocortisona en 1ª semana de vida	Sí	4 30,8%	2 15,4%	7 53,8%	,944
	No	13 27,1%	9 18,8%	26 54,2%	
Nutrición enteral previo al evento	Sí	10 34,5%	4 13,8%	15 51,7%	,495
	No	7 22,6%	7 22,6%	17 54,8%	

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante; ECNqx: enterocolitis con laparotomía; ECNm: enterocolitis con tratamiento médico +/- drenaje

Variables clínicas

No se obtuvo relaciones estadísticamente significativas en el caso de variables:

- Respiratorias; administración de surfactante (nº de dosis), días de ventilación mecánica invasiva, necesidad de ventilación de alta frecuencia, días de oxigenoterapia, existencia de displasia broncopulmonar
- Hemodinámica: presencia de ductus, proBNP al diagnóstico de ductus, uso de inotrópicos en la primera semana de vida y durante el episodio abdominal
- Digestiva: días de inicio de nutrición enteral (especificando si se realizó previa al desarrollo del episodio abdominal o no), días de vida a la retirada de nutrición parenteral, edad de inicio de clínica; días de vida al reinicio de alimentación enteral
- Bioquímicos: niveles de PCR y PCT previos a episodio; cifra de citrulina en cribado neonatal; nivel máximo de fosfatasa alcalina y nivel de fósforo mínimo.
- Hematológico: existencia o no de trombopenia y neutropenia, necesidad de transfusión de hemáties.

La variable colocación de ileostomía ha obtenido significación estadística tanto en el contraste 1 (p 0,003) y 3 (<0,001). Se colocó en un 44,4% de las PIEs y en un 84,4% de las NEC. Se obtiene un RR de 1,898 con IC (1,109-3,250) en relación a las NEC con tratamiento quirúrgico.

En cuanto a la colocación de drenaje, obtenemos una relación significativa en el contraste 3 (p 0,005). Observamos la siguiente distribución en la variable: se colocó drenaje en 5,6% de las PIE, 45,5% de las NEC con tratamiento médico y 9,1% de las NEC con tratamiento quirúrgico.

La hipótesis 3 también muestra una relación significativa con la administración de VMI (p<0,001). Observamos que se ha administrado VMI en el 100%% de las PIE, 72.7% de las NEC con tratamiento médico y 100% de las NEC con tratamiento quirúrgico.

Tabla 13. Constraste de hipótesis 2. Variables cualitativas. Variables clínicas

		ECN	PIE	Significación
Inotrópicos durante episodio abdominal	Sí	25 56,8%	10 58,8%	,887
	No	19 43,2%	7 41,2%	
Adrenalina durante episodio abdominal	Sí	10 22,7%	5 29,4%	,741
	No	34 77,3%	12 70,6%	
Ventilación mecánica invasiva	Sí	41 93,2%	18 100%	,550
	No	3 6,8%	0 0%	

Ventilación de alta frecuencia	Sí	14 31,8%	7 38,9%	,593
	No	30 68,2%	11 61,1%	
Drenaje peritoneal	Sí	8 18,2%	1 81,8%	,263
	No	36 5,6%	17 94,4%	
Elevación de PCR/PCT	Sí	32 72,7%	15 83,3%	,519
	No	12 27,3%	3 16,7%	
Trombopenia	Sí	28 63,6%	12 36,4%	,821
	No	16 66,7%	6 33,3%	
Neutropenia	Sí	12 27,9%	2 11,1%	,197
	No	31 72,1%	16 88,9%	
Ileostomía	Sí	28 65,1%	8 44,4%	,134
	No	15 34,9%	10 55,6%	

PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN: enterocolitis necrosante;

Tabla 14. Constraste de hipótesis 1. Variables clínicas

		ECNqx	PIE	Significación	RR	Intervalo de confianza (95%)
Inotrópicos durante episodio abdominal	Sí	20 60.6%	10 58,8%	,903		
	No	13 39.4%	7 41,2%			
Adrenalina durante episodio abdominal	Sí	8 24.2%	5 29,4%	,741		
	No	25 75.8%	12 70,6%			
Ventilación mecánica invasiva	Sí	33 100%	18 100%			
	No	0	0 0%			
Ventilación de alta frecuencia	Sí	11 33.3%	7 38,9%	,692		
	No	22 66.7%	11 61,1%			
Drenaje peritoneal	Sí	3 9.1%	1 5.6%	1		
	No	30 90.9%	17 94,4%			
Elevación de PCR/PCT	Sí	25 75.8%	15 83,3%	,726		
	No	8 24.2%	3 16,7%			
Trombopenia	Sí	20	12	,669		

		60.6%	66.7%			
	No	13 39.4%	6 33,3%			
Neutropenia	Sí	8 24.2%	2 11,1%	,462		
	No	25 75.8%	16 88,9%			
Ileostomía	Sí	28 84.8%	8 44,4%	,002	1,898	1,109-3,250
	No	5 15.2%	10 55,6%			

PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina PIE: Perforación intestinal espontánea; ECNqx:enterocolitis con laparotomía

Tabla 15. Constraste de hipótesis 3. Variables cualitativas. Variables clínicas

		PIE	NECm	NECqx	Significación
Inotrópicos durante episodio abdominal	Sí	10 58,8%	5 45,5%	20 60,6%	,672
	No	7 41,2%	6 54,5%	13 39,4%	
Adrenalina durante episodio abdominal	Sí	5 29,4%	2 18,2%	8 24,2%	,795
	No	12 70,6%	9 81,8%	25 75,8%	
Ventilación mecánica invasiva	Sí	18 30,5%	8 13,6%	33 55,9%	<,001
	No	0 0,0%	3 100%	0 0,0%	
	Sí	7	3	11	,810

Ventilación de alta frecuencia		33,3%	14,3%	52,4%	
	No	11 26,8%	8 19,5%	22 53,7%	
Drenaje peritoneal	Sí	1 5,6%	5 45,5%	3 9,1%	,005
	No	17 94,4%	6 54,5%	30 90,9%	
Elevación de PCR/PCT	Sí	15 83,3%	7 63,6%	25 75,8%	,486
	No	3 16,7%	4 36,4%	8 24,2%	
Trombopenia	Sí	12 66,7%	8 72,7%	20 60,6%	,748
	No	6 33,3%	3 27,3%	13 39,4%	
Neutropenia	Sí	2 11,1%	4 40,0%	8 24,2%	,212
	No	16 88,9%	6 60,0%	25 75,8%	
Ileostomía	Sí	8 44,4%	0 0,0%	28 84,8%	<,001
	No	10 55,6%	10 100,0%	5 15,2%	

PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina PIE: Perforación intestinal espontánea;; ECNqx: enterocolitis con laparotomía; ECNm: enterocolitis con tratamiento médico +/- drenaje

Complicaciones a largo plazo

En este apartado no se observó una relación estadísticamente significativa entre existencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y retinopatía del prematuro que precisó tratamiento entre los distintos grupos analizados.

Sí se observó en el contraste con las variables de 2 grupos significación estadística con la variable exitus (contraste 1 p 0,019 y contraste 2 p 0,025). Observamos que el 25% de los pacientes con NEC fallecieron (27,4% de las NEC quirúrgicas) mientras que ningún paciente con PIE lo hizo. También obtenemos significación estadística en el contraste 2 para el resultado combinado fallecimiento o DBP moderada-grave (p 0,045). El 61,4% de los pacientes con NEC presentaron alguna de estas y solo el 33,3% de las PIE las presentó. Se obtiene un RR de 1,841 pero el intervalo de confianza incluye el 1 (0,920-3,685).

En relación a este análisis se realiza un modelo multivariante para analizar las causas de de fallecimiento y del resultado combinado fallecimiento o DBP.

En cuanto a la variable exitus se obtiene relación significativa con las variables; NEC (p 0,025); NECqx (p 0,018); Hemorragia intraventricular grave (p 0,07; RR 3; IC ,954-9,433); Tiempo de ventilación (p 0,41); Tiempo de oxigenoterapia (p 0,001).

En cuanto a la variable fallecimiento o DBP se obtiene relación significativa con las variables REANIMACIÓN en sala de partos (p 0,021; RR 4.741; IC ,748-30,050); INTUBACIÓN en sala de partos (p 0,025; RR 1,902; IC (995-3,637); NEC (p 0,045; RR 1,841; ,920-3,685); Hemorragia intraventricular (p 0,045; RR 1,737; IC ,950-3,177);

Tabla 16. Contraste de hipótesis 2. Variables cualitativas. Complicaciones a largo plazo

		ECN	PIE	Significación	RR	Intervalo de confianza
Displasia broncopulmonar (DBP)	Sí	32 72,7%	13 27,3%	1,000	1,007	,718-1,413
	No	12 72,2%	5 27,8%			
Displasia broncopulmonar moderada-grave	Sí	17 38,6%	6 33,3%	,695	1,159	,546 - 2,459
	No	27 61,4%	12 66,7%			
Hemorragia intraventricular	Sí	29 67,4%	9 32,6%	,376	1,274	,777-2,088
	No	14 52,9%	8 47,1%			

Hemorragia intraventricular Grado III-IV	Sí	16 37,2%	4 23,5%	,311	1,581	,617- 4,052
	No	27 62,8%	13 76,5%			
Leucomalacia periventricular	Sí	1 2,3%	0	1,000	,977	,933- 1,023
	No	42 97,7%	17 100%			
Retinopatía de la prematuridad con tratamiento	Sí	14 32,6%	9 52,9%	,143	,615	,330- 1,145
	No	29 67,4%	8 47,1%			
Exitus	Sí	11 25,0%	0	,025	,750	,632-,890
	No	33 75,0%	18 100%			
Exitus o DBP moderada/grave	Sí	27 61,4%	6 33,3%	,045	1,841	,920- 3,685
	No	17 38,6%	12 66,7%			

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN:entorocolitis necrosante

Tabla 17. Contarste de hipótesis 1. Variables cualitativas. Complicaciones a largo plazo

		ECNqx	PIE	Significación	RR	Intervalo de confianza 95%
Displasia broncopulmonar	Sí	24 72,7%	13 27,3%	1,000		
	No	9 27,3%	5 27,8%			
	Sí	11	6	1		

Displasia broncopulmonar moderada-grave		33.3%	33,3%			
	No	22 66.7%	12 66,7%			
Hemorragia intraventricular	Sí	20 62.5%	9 32,6%	,517		
	No	12 37.5%	8 47,1%			
Hemorragia intraventricular G III-IV	Sí	10 31.3%	4 23,5%	,743		
	No	22 68.8%	13 76,5%			
Leucomalacia periventricular	Sí	1 3.1%	0	1		
	No	31 96.9%	17 100%			
Retinopatía de la prematuridad con tratamiento	Sí	10 31.3%	9 52,9%	.138		
	No	22 68.8%	8 47,1%			
Exitus	Sí	9 27.3%	0	,019	,727	,590 ,896
	No	24 72.7%	18 100%			
Exitus o DBP moderada/grave	Sí	19 57.6%	6 33,3%	,098		
	No	14 42.4%	12 66,7%			

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECNqx: enterocolitis con laparotomía

Tabla 18. Constraste de hipótesis 3. Variables cualitativas. Complicaciones a largo plazo

		PIE	ECNm	ECNqx	Significación
Hemorragia intraventricular	Sí	9 52,9%	9 81,8%	20 62,5%	,298
	No	8 47,1%	2 18,2%	12 37,5%	
Hemorragia intraventricular G III-IV	Sí	4 23,5%	6 54,5%	10 31,3%	,220
	No	13 76,5%	5 45,5%	22 68,8%	
Leucomalacia periventricular	Sí	0 0,0%	0 0,0%	1 3,1%	,641
	No	17 100,0%	11 100,0%	31 96,9%	
Retinopatía de la prematuridad con tratamiento	Sí	9 52,9%	4 36,4%	10 31,3%	,328
	No	8 47,1%	7 63,6%	22 68,8%	
Exitus	Sí	0 0,0%	2 18,2%	9 27,3%	,051
	No	18 100,0%	9 81,8%	24 72,7%	
Exitus o DBP moderada/grave	Sí	6 33,3%	8 72,7%	19 57,6%	,091
	No	12 66,7%	3 27,3%	14 42,4%	
Displasia broncopulmonar	Sí	13 72,2%	8 72,7%	24 72,7%	,999
	No	5	3	9	

		27,8%	27,3%	27,3%	
Displasia broncopulmonar moderada-grave	Sí	6 33,3%	6 54,5%	11 33,3%	,418
	No	12 66,7%	5 45,5%	22 66,7%	

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECNqx: enterocolitis con laparotomía; ECNm: enterocolitis con tratamiento médico +/- drenaje

Tabla 19. Contraste de hipótesis con variable exitus-dbp. Variables cualitativas

		Exitus-dbp		Significación	RR	IC (95%)
		Sí	No			
REANIMACIÓN	Sí	32 59,3%	22 40,7%	,021	4,741	,748- 30,050
	No	1 12,5%	7 87,5%			
INTUBACIÓN	Sí	26 63,5%	15 36,5%	,025	1,902	,995- 3,637
	No	7 33,3%	14 66,7%			
PIE/NEC	NEC	27 61,4%	17 38,6%	,045	1,841	,920- 3,685
	PIE	6 33,3%	12 66,7%			
Hemorragia intraventricular	Sí	24 63,2%	14 36,8%	,045	1,737	,950- 3,177
	No	8 36,4%	14 63,6%			

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN:entorocolitis necrosante;

Tabla 20. Contraste de hipótesis con variable exitus. Variables cualitativas

		Exitus		Significación	RR	IC (95%)
		Sí	No			
PIE/NEC	NEC	11 25%	75%33	,025	,750	,632-,890
	PIE	0	18 100%			
PIE/ECNqx	NECqx	9 28,1%	23 71,9%	,018	,719	,579-,893
	PIE	0	18			
PIE/ECNm/ECNqx	PIE	0	18 35.3%	0.051		
	NECm	2 18.2%	9 17.6%			
	NECqx	9 81.8%	24 47.1%			
Hemorragia intraventricular grave	Sí	6 30,0%	14 70,0%	,070	3,000	,954-9,433
	No	4 10,0%	36 90,0%			

PIE: Perforación intestinal espontánea; ECN:enterocolitis necrosante; ECNqx: enterocolitis con laparotomía; ECNm: enterocolitis con tratamiento médico +/- drenaje

Tabla 21. Contraste de hipótesis variable exitus. Variables cuantitativas

		Exitus		Significación
		Sí	No	
				,119
Tiempo de ventilación	Mediana	384,00	960,00	,041
	Rango	2088,00	2820,00	
Tiempo de oxigenoterapia	Mediana	384,00	1392,00	,001
	Rango	2088,00	4344,00	

Tabla 22. Contraste de hipótesis con variable exitus. Variables cuantitativas

		Exitus		p
		Sí	No	
Edad gestacional (semanas)	Mediana	26,00	28,00	,084
	Rango	8,85	10,00	
Peso al nacimiento (gramos)	Rango promedio	740,00	850,00	,017
	Suma de rangos	840,00	960,00	
APGAR al minuto	Rango promedio	5,00	6,00	,219
	Suma de rangos	9,00	9,00	
APGAR a los 5 minutos	Rango promedio	8,00	8,00	,897
	Suma de rangos	9,00	7,00	
CRIB	Rango promedio	7,00	4,00	,063
	Suma de rangos	14,00	12,00	
Nº de dosis de surfactante	Rango promedio	1,00	1,00	,570
	Suma de rangos	3,00	3,00	
Tiempo Ventilación mecánica invasiva	Rango promedio	384,00	216,00	,069
	Suma de rangos	2640,00	864,00	
Tiempo de ventilación	Rango promedio	960,00	720,00	,055
	Suma de rangos	2820,00	1512,00	
Tiempo de oxigenoterapia	Rango promedio	1800,00	960,00	,007
	Suma de rangos	4368,00	1848,00	

CRIB: Clinical risk index for babies

8. DISCUSIÓN

La ECN y la PIE son las patologías abdominales más importantes en cuanto al RNPT se refiere. Ambas enfermedades pueden presentar manifestaciones clínicas similares llegando, en muchos casos, a confundirse entre ellas. Sin embargo, la fisiopatología y la evolución de una y otra difieren en gran medida. En el caso de la PIE partimos de un intestino sano que sufre una perforación focal, mientras que en la ECN (aunque también pueda presentar perforaciones) la lesión primaria es la necrosis intestinal.

Existen múltiples factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ECN tales como la alimentación con leche de fórmula, bajo peso al nacimiento, prematuridad. También se ha asociado a otros factores como la ventilación mecánica, la necesidad de transfusiones y patología cardíaca (14,15). En el caso de la PIE, el factor de riesgo descrito con mayor importancia es la prematuridad (14), aunque también se ha relacionado con presencia de corioamnionitis, toma de determinados fármacos en la gestación (corticoides, AINEs o sulfato de magnesio), exposición postnatal temprana a corticoides, exposición a indometacina, uso de inotrópicos, inicio tardío de la alimentación y HIV grave (grado III-IV) (2).

Debido a este hecho, hemos elaborado este estudio en el que hemos analizado las posibles diferencias en cuanto a factores de riesgo entre ambas enfermedades.

En relación con factores de riesgo no encontramos diferencias significativas con la mayoría de variables prenatales, perinatales y de evolución neonatal. Destacamos la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la media de la EG en nuestra muestra. En cuanto al peso al nacimiento se observó una diferencia significativa entre el grupo de ECN con tratamiento médico +/- drenaje y el grupo que precisó laparotomía (mediana de 850 gramos vs 680 gramos respectivamente)

Sí encontramos un mayor riesgo en relación a PDA que precisó tratamiento farmacológico. También encontramos una diferencia significativa en el contraste de hipótesis 3 entre el grupo que requirió fármacos para el cierre de DAP y el grupo no expuesto observando un mayor porcentaje de episodios de PIE y NEC que precisó tratamiento médico en expuestos (37%;25,9%; vs 23,5%; 8,8% respectivamente) y un mayor porcentaje de casos de NEC qx en el grupo no expuesto (37% vs 67,6%). Sin embargo, no se observó relación significativa en cuanto a la variable “administración de ibuprofeno” En varios estudios se explora la relación de la exposición a indometacina y otros fármacos como corticoides prenatales o postnatales con el desarrollo de patología intestinal en el prematuro con resultados contradictorios. Determinados fármacos, en especial indometacina se han relacionado en la literatura con su papel en la aparición de complicaciones intestinales graves

(16,17)

Actualmente, el abordaje del cierre del ductus arterioso se encuentra en entredicho. Las últimas revisiones plantean la posibilidad de que el tratamiento precoz de esta patología no supone un beneficio significativo respecto al manejo expectante (18). Sin embargo, en nuestra muestra observamos un aumento significativo de casos de ECNqx que precisa laparotomía en los casos en los que no se ha recibido tratamiento para este fin, implicando una mayor tasa de complicaciones gastrointestinales graves.

En nuestro estudio todos los casos de PIE fueron tratados con laparotomía quirúrgica. En cuanto a los casos de ECN, observamos que 33 pacientes fueron tratados quirúrgicamente. En un escaso número de pacientes (1 en el grupo de PIE y 8 en el grupo de ECN) se colocó un drenaje peritoneal como primera línea de tratamiento. Actualmente, la literatura muestra resultados contradictorios en relación a los beneficios de colocación de un DP previo. En varios estudios no se observan diferencias significativas en mortalidad entre ambos grupos de tratamiento (14). En el estudio NEST, sin embargo, se observa un aumento de mortalidad de los prematuros tratados con DP en ECN, mientras que en el grupo de PIE la mortalidad era similar (19,22).

Cabe destacar en nuestra cohorte como de los 9 pacientes en los que se colocó DP (drenaje peritoneal), un tercio requirieron realización de laparotomía posterior. A este respecto, la literatura también aporta datos contradictorios (20,21,22,23). En algunas series, el porcentaje de pacientes que requiere laparotomía tras la colocación de drenaje ronda el 70-100% (21,22) implicando un índice de fracaso de esta medida muy elevado o refleja el hecho de que el DP se coloca en una fase inicial de mayor inestabilidad del paciente y posteriormente cuando el paciente mejora se realiza la cirugía. Sin embargo, un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico con 156 neonatos mostró que solo el 23% de los pacientes con PIE con DP inicial requirieron laparotomía posterior (23)

En nuestra estudio observamos una mayor incidencia de colocación de ileostomía en el grupo de ECN que precisó laparotomía respecto a la PIE (84,4% vs 44,4%). Podemos explicarlo por el hecho de que, en la ECN al existir necrosis intestinal se suele reseca una mayor porción de intestino, mientras que en la PIE (intestino sano) muchas veces se puede realizar una anastomosis (2,4)

Al planificar la cirugía en los casos de ECN hay que tener en cuenta que hay que conservar la mayor parte de intestino posible para evitar problemas nutricionales y del desarrollo a largo plazo. Existen varios trabajos que exploran la posibilidad de desarrollar escalas de predicción de riesgo de resección intestinal, teniendo en cuenta factores como el peso al nacimiento, la presencia de

neutropenia, acidosis e hipotensión entre otros (24,25)

Nuestros resultados revelaron que los pacientes que presentaban ECN quirúrgica tenían un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad en comparación con aquellos diagnosticados con PIE. Esta disparidad en la mortalidad entre los dos grupos de patologías intestinales es consistente con lo informado en estudios previos y respalda la evidencia existente sobre la gravedad y el pronóstico desfavorable asociado con la NEC quirúrgica (14, 26, 27)

En el estudio NEST, el cual tuvo una predominancia de niños con PIE (n = 213) en comparación ECN) (n = 95), la mortalidad general fue del 29% a los 18 a 22 meses de edad corregida. La mortalidad en los casos con un diagnóstico preoperatorio de ECN fue del 46%, mientras que en los casos de PIE fue del 21%, diferencias concordantes con lo encontrado en nuestra cohorte (19)

En nuestro estudio observamos diversas variables que casi alcanzan la significación estadística (probablemente por nuestro reducido tamaño muestral) tales como el tiempo medio de elevación de la PCR (p 0,053) que es mayor en el caso de ECN, días de inicio de clínica (p 0,067) también mayor en ECN. Estos datos sugieren que la ECN presenta un desarrollo más tardío que la PIE. Otra variable que podría estar asociado a una mayor gravedad son los días de vida a los que se reintroduce la nutrición enteral tras el episodio abdominal (p 0,083) con una media mayor en la ECN.

Estos hallazgos subrayan la importancia de una detección temprana y una intervención oportuna en los casos de ECN, dado su pronóstico más grave en términos de mortalidad. Además, resaltan la necesidad de una atención especializada y un enfoque terapéutico adaptado a las necesidades individuales de los pacientes con ECN y PIE.

Es fundamental continuar investigando y profundizando en esta área para comprender mejor los factores subyacentes que contribuyen a la mayor mortalidad en la ECN quirúrgica y desarrollar enfoques terapéuticos más eficaces para mejorar los resultados en estos pacientes vulnerables.

En nuestro estudio no pudimos analizar la asociación de estas dos patologías con resultados a largo plazo en relación al neurodesarrollo al no disponer de dicha información, asociación que está descrita en particular en el caso de ECN. En el campo de la investigación, se han llevado a cabo estudios que han explorado los posibles impactos de la ECN y la PIE en el desarrollo neurológico y el crecimiento a lo largo del tiempo. Estas investigaciones han arrojado conclusiones relevantes.

La causa exacta de alteraciones en el neurodesarrollo en niños con ECN quirúrgica y SIP se desconoce en gran medida, pero probablemente sea multifactorial. Algunos factores clave pueden incluir la circulación sistémica de proteínas proinflamatorias, la gravedad de la enfermedad, la

exposición a analgésicos y anestésicos perioperatorios, la mala nutrición (especialmente con intestino corto) y la necesidad continua de nutrición parenteral, que aumenta el riesgo de sepsis. Cualquier intervención quirúrgica puede resultar en un aumento repentino de citoquinas proinflamatorias, así como en la exposición a la anestesia, los cuales se sabe que están asociados con alteración en el neurodesarrollo (11,12).

Si bien, se han identificado estos posibles factores de riesgo, es necesario destacar que la causa exacta de alteraciones en el desarrollo en niños con ECN quirúrgica y EIP aún no se ha establecido de manera concluyente. La naturaleza multifactorial de la condición implica la interacción de diversos elementos que podrían influir en el neurodesarrollo. La investigación continua es esencial para comprender mejor estos mecanismos y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

En relación al crecimiento a largo plazo, un estudio de seguimiento de un grupo de 889 prematuros divididos en diferentes subgrupos según presentaban ECN con tratamiento médico, ECN con tratamiento quirúrgico o PIE, reveló una disminución en el crecimiento durante los primeros 10-15 años en todos los grupos estudiados. Esta reducción en el crecimiento podría estar asociada directamente a la presencia de ECN y PIE, ya que los prematuros que padecieron estas condiciones experimentaron un impacto negativo en su desarrollo físico. Sin embargo, es importante destacar que, en el caso específico de la PIE, se observó que esta disminución en el crecimiento se resolvió a partir de los 15 años. Esto sugiere que, a medida que los individuos afectados alcanzan la adolescencia y la adultez temprana, es posible que se produzca una recuperación en términos de crecimiento. No se reportaron diferencias significativas en cuanto a neurodesarrollo comparando a los pacientes sin ECN-PIE (27,28)

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, al ser un estudio retrospectivo puede existir falta de información completa sobre la muestra que estudiamos (datos perdidos, etc). En base a esto, no pudimos analizar las repercusiones que tienen estas patologías en el neurodesarrollo. Debemos tener en cuenta el factor de que nuestra muestra está constituida por únicamente por recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos. Estos son recién nacidos con un punto de partida de mayor gravedad, presentando mayores tasas de complicaciones típicas de la prematuridad (HIV, DBP, ROP, etc) y de fallecimiento. Probablemente este sea el elemento que provoca que no hayamos encontrado diferencias significativas entre estas variables y la presencia de ECN o PIE. Algunos datos que respaldan esta hipótesis son las tasas anormalmente elevadas de complicaciones como ordenadas de mayor a menor frecuencia: DBP, HIV y ROP. La gravedad inicial de esta población también se puede observar en datos como el porcentaje de IOT al

nacimiento (66,1%) y de administración de drogas vasoactivas en primera semana de vida (57,4%)

9. CONCLUSIONES

La ECN y la PIE son las dos patologías abdominales graves más frecuentemente asociadas a la prematuridad.

- A pesar de las características macroscópicas e histológicas diferenciales en nuestra cohorte no hemos encontrado factores de riesgo distintos a excepción de un riesgo incrementado de PIE y ECN que requirió tratamiento médico tras tratamiento farmacológico del ductus arterioso.
- La ECN que precisa laparotomía presenta un mayor riesgo de colocación de ileostomía respecto a la PIE, implicando mayor cantidad de intestino resecaado y, por lo tanto, más complicaciones.
- Sin embargo, la mortalidad y el resultado combinado muerte o DBP moderada / grave fue mayor en el grupo de ECN. Esto nos sugiere que ambas patologías presentan evoluciones y pronósticos muy diferentes, siendo el de la PIE más favorable.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2022AD [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis#!>
2. Kim ES, Brandt ML. Spontaneous intestinal perforation of the newborn [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2023Jan9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intestinal-perforation-of-the-newborn>
3. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis. Pediatrics In Review. 2017;38(12):552–9.
4. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Management and prognosis [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management>
5. Vongbhavit K, Underwood MA. Intestinal perforation in the premature infant. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2017;10(3):281–9.
6. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Experimental Biology and Medicine. 2019;245(2):85–95.
7. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathology and pathogenesis [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-pathology>
8. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Research. 2019;8:107.
9. Krishnan P, Lotfollahzadeh S. Spontaneous Intestinal Perforation Of The Newborn. [Updated 2023 Jan 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585031/>
10. Hexlich J, Mandel D, MArom R. Laboratory data for predicting spontaneous intestinal perforation-a case control study. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2022;74(S2):1–1172.
11. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: Long term complications. Current Pediatric Reviews. 2019;15(2):115–24.
12. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH, Lee ML, Rechtman DJ. Long term healthcare costs of infants who survived neonatal necrotizing enterocolitis: A retrospective longitudinal study among infants enrolled in Texas medicaid. BMC Pediatrics. 2013;13(1).
13. Kim JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: Prevention [Internet]. UpToDate. 2022AD [cited 2022Nov19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-prevention#!>

14. Rausch LA, Hanna DN, Patel A, Blakely ML. Review of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation clinical presentation, treatment, and outcomes. *Clinics in Perinatology*. 2022;49(4):955–64.
15. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23(6):374–9.
16. Kandraj H, Kanungo J, Lee K-S, Daspal S, Adie MA, Dorling J, et al. Association of co-exposure of antenatal steroid and prophylactic indomethacin with spontaneous intestinal perforation. *The Journal of Pediatrics*. 2021;235.
17. Arnautovic TI, Longo JL, Trail-Burns EJ, Tucker R, Keszler M, Laptook AR. Antenatal risk factors associated with spontaneous intestinal perforation in preterm infants receiving postnatal indomethacin. *The Journal of Pediatrics*. 2021;232.
18. Mitra S, Scrivens A, von Kursell AM, Disher T. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD013278.
19. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Initial laparotomy versus peritoneal drainage in extremely low birthweight infants with surgical necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg* 2021;274(4):e370–80.
20. Fatemizadeh R, Mandal S, Gollins L, Shah S, Premkumar M, Hair A. Incidence of spontaneous intestinal perforations exceeds necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants fed an exclusive human milk-based diet: A single center experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2021;56(5):1051–6.
21. Kawakami A, Shirakawa Y, Shirahata A, Yano K, Morita M, Yasumoto K. Treatment of intestinal perforation in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2005 Aug;47(4):404-8
22. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun;(6):CD006182
23. Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, Goelz R, Arand J, Poets C, Fuchs J. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: a single-center experience and a review of the literature. *Neonatology*. 2012;101(4):285-92
24. Liu Y, Qiao L, Wu X, Jiang Z, Hao X. Predictive factors for the surgical treatment of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A single-center retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1).
25. Li P, Wang B, Tang X, Guo C, Zhang D. Risk factors and a simple scoring system for predicting bowel resection in infants with NEC. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022;46(9):102020.
26. Pan P. Short-term outcome of low birth weight preterm infants with necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. *Journal of Neonatal Surgery*. 2018;7(4):42.
27. Zozaya C, Shah J, Pierro A, Zani A, Synnes A, Lee S, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely preterm infants with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2021;56(2):309–16. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.05.013

28. Ruben Vaidya, Joe X. Yi, T. Michael O'Shea, Elizabeth T. Jensen, et al. Long-Term Outcome of Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation. Pediatrics. November 2022; 150 (5)

ANEXO I



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.I. PI23/268

17 de mayo de 2023

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 17/05/2023, Acta Nº 10/2023 ha evaluado la propuesta de Trabajo:

Título: ANÁLISIS DE CASOS DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE Y PERFORACIÓN INTESTINAL ESPONTÁNEA EN PREMATUROS <1500G: FACTORES PRENATALES, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN.

Alumna: SILVIA JADE CÁCERES BARRERA

Tutor: SEGUNDO RITE GRACIA

Versión protocolo: v1, 13/04/2023

Se acepta la recogida de datos retrospectivos sin consentimiento.

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para el acceso a los datos y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B**

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
- MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2023.05.19
15:41:37 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)