



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

**Análisis longitudinal de una cohorte de prematuros con  
Enterocolitis Necrosante a partir de datos clínicos:  
identificación de los factores de riesgo asociados.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

**P R E S E N T A**

**EMMA ANAHID MARTÍNEZ ZEPEDA**

**ASESORA: Dra. Claudine Liliane Irlles Machuca**

**COASESOR: Dr. Salvador Fonseca Coronado**

**CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**Análisis longitudinal de una cohorte de prematuros con Enterocolitis Necrosante a partir de datos clínicos: identificación de los factores de riesgo asociados.**

Que presenta la pasante: **Emma Anahid Martínez Zepeda**  
Con número de cuenta: **306128350** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 24 de Abril de 2019.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
<b>VOCAL</b>	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
<b>SECRETARIO</b>	M. en C. Raquel Ma. del Refugio Tapia Romero	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández	
<b>2do. SUPLENTE</b>	L.B.D. Larisa Andrea González Salcedo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga\*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis debo ser sincera que sin el aporte, apoyo y participación de varias personas no habría podido finalizar mi trabajo, por lo que es para mi justo expresar mi gratitud y agradecimientos.

Las palabras que busco no existen, pues mi agradecimiento hacia ti, Juan F. Sánchez, no tienen comparación. Gracias por el apoyo durante mi licenciatura este logro no solo es mío también es tuyo y de nuestras hijas Analía A. y Romina Y., que sacrificaron sin saber parte de su tiempo en familia.

Gracias a mis padres Silvestre Martínez y Amalia Zepeda por apoyarme y darme aliento cuando lo necesite, por darles el amor y compañía que mis hijas necesitaban cuando yo no estaba.

Gracias a mis suegros Juan A. Yáñez y Blanca L. Cabrera por brindarme su apoyo y comprensión en todo momento, teniendo presente que el que da, no debe volver a acordarse; pero el que recibe nunca debe olvidar.

También agradezco a mis asesores de tesis por haberme ayudado y apoyado en todo momento con sus enseñanzas, comentarios, correcciones y sugerencias.

Como olvidar a mis amigos(as) y compañeros(as) que estuvieron involucrados en mi desarrollo académico, dejando muchas vivencias y enseñanzas sin olvidar todos esos momentos llenos de risas.

También agradezco a todas esas personas que de manera indirecta contribuyen en el proceso sin darse cuenta.

# ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS .....	7
GLOSARIO .....	8
RESUMEN.....	10
JUSTIFICACIÓN .....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
Objetivo general .....	12
Objetivos particulares .....	12
1. MARCO TEÓRICO .....	13
1.1. Historia de la Enterocolitis Necrosante. ....	13
1.2. Definición.....	16
1.3. Otras entidades clínicas. ....	17
1.4. Epidemiología.....	18
1.5. Enterocolitis necrosante en México.....	19
1.6. Manifestaciones clínicas. ....	19
1.7. Diagnóstico.....	21
1.7.1. Estadios de Bell y modificaciones .....	22
1.8. Tratamiento. ....	23
1.9. Complicaciones quirúrgicas. ....	25
1.10. Etiopatogenia. ....	26
1.11. Factores de riesgo.....	27
1.13. Modelo de red neuronal Artificial. ....	28
2. Materiales y Métodos.....	34
2.1. Población de estudio. ....	34
2.2. Recolección de datos clínicos y de laboratorio. ....	34
2.3. Análisis estadístico. ....	35
2.4. Desarrollo de modelo predictivo basado en redes neuronales artificiales. ....	35
3. Resultados.....	37
3.1. Factores de riesgo maternos.....	37
3.1.2. Características de la población materna de estudio .....	37

3.1.3. Patologías maternas y medicamentos prenatales .....	38
3.2. Factores de riesgo neonatales. ....	40
3.2.1 Características de la población neonatal de estudio.....	40
3.2.2. Reanimación al nacimiento. ....	41
3.2.3. Patologías neonatales.....	43
3.2.4. Gasometría. ....	44
3.2.5. Biometría hemática. ....	46
3.2.6. Alimentación .....	48
3.2.7. Diagnóstico de ECN y Perforación por ECN.....	50
3.3. Modelo de Red Neuronal Artificial .....	51
3.3.1. Regresión lineal .....	52
3.3.2. Análisis de sensibilidad .....	54
3.3.4. Simulador de predicción de ECN y perforación por ECN. ....	55
4. Discusión .....	56
5. Conclusión.....	64
Bibliografía.....	65
ANEXOS.....	69
Anexo 1. Estadios de Bell para Enterocolitis Necrosante (1978).....	69
Anexo 2. Lista de variables buscadas en el expediente clínico: ejemplo.....	70
Anexo 3. Características demográficas de la población neonatal.....	72
Anexo 4. Características demográficas de la población materna. ....	72
Anexo 5. Lista de patologías maternas del simulador.....	74
Anexo 6. Lista de antibióticos del simulador. ....	75
Anexo 7. Intervalos de las variables clínicas de entrada del modelo de RNA. ..	76
Anexo 8. Valores Input Weight (IW) .....	77
Anexo 9. Valores Layer Weight (LW).....	77
Anexo 10. Pesos de las neuronas.....	78
Anexo 11. Metodología: Diagrama de flujo.....	78

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Arquitectura de un modelo de Red Neuronal Artificial Back-propagation .....	31
Figura 2. Características de la población materna.....	38
Figura 3. Patologías maternas y medicamentos prenatales.....	39
Figura 4. Características de la población neonatal.....	41
Figura 5. Reanimación al nacimiento.....	42
Figura 6. Patologías neonatales.....	43
Figura 7. Valores de gases en sangre venosa al día 0, 3 y 7 de vida.....	46
Figura 8. Elementos de la Biometría hemática tomados al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida.....	48
Figura 9. Variables de alimentación al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida.....	50
Figura 10. Día de diagnóstico de ECN y Perforación por ECN.....	51
Figura 11. Arquitectura del Modelo de RNA para NEC y NEC-P .....	52
Figura 12. Regresión lineal.....	53
Figura 13. Análisis de sensibilidad de las 26 variables del modelo de predicción para el día 0, 3 y 7 de vida.....	54
Figura 14. Simulador de predicción de ECN y perforación por ECN .....	55

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas de la forma clásica de ECN.....	20
Tabla 2. Estadios de Bell modificados por Kliegman para ECN.....	23
Tabla 3. Tipos de tratamiento para neonatos con ECN.....	24
Tabla 4. Clasificación de Machine Learning.....	30
Tabla 5. Características particulares de una RNA y técnicas estadísticas de regresión.	32
Tabla 6. Clasificación para neonatos prematuros por SDG .....	40
Tabla 7. Valores gasométricos normales en neonatos del INPerIER.....	44
Tabla 8. Datos estadísticos de las gasometrías tomadas el día de nacimiento, 3 y 7 de vida.....	45
Tabla 9. Biometría hemática valores normales en neonatos del INPerIER. ....	46
Tabla 10. Datos estadísticos de los elementos tomados de la biometría hemática al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida.....	47
Tabla 11. Datos estadísticos de la alimentación al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida	49
Tabla 12. Prueba intercepto-pendiente. ....	53



## GLOSARIO

ANID	Enfermedad intestinal neonatal adquirida, (del inglés <i>acquired neonatal intestinal disease</i> )
ARN	Redes neuronales artificiales (del inglés <i>Artificial Neural Network</i> )
CID	Coagulación intravascular diseminada
CPAP	Presión positiva en la vía aérea (del inglés <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> )
DB	Diferencia o déficit de bases
Dx	Diagnóstico
ECN-P	Enterocolitis Necrosante y Perforación
ECN	Enterocolitis Necrosante
FC	Frecuencia cardiaca
FNT	Factor de necrosis tumoral
FR	Frecuencia respiratoria
Hb	Hemoglobina
IBN	Índice de neutrófilos en banda
IL	Interleucina
INPerIER	Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
IOT	Intubación orotraqueal
IV	Intravenosa
IW	Peso de entrada (del inglés <i>Input weight</i> )
LPS	Lipopolisacárido
LW	Peso de la capa (del inglés <i>Layer weight</i> )
NDD	Deterioro del desarrollo neurológico
NPT	Nutrición parenteral total
PAF	Factor activador de plaquetas
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PCR	Proteína C reactiva
PDA	Ductus arterioso permeable
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino

RN	Recién nacido
RNA	Red Neuronal Artificial
RPM	Ruptura prematura de membrana
SDG	Semanas de gestación
SEM	Error estándar de la media
SIP	Perforación intestinal Espontánea (del inglés <i>spontaneous intestinal perforation</i> )
TA	Tension arterial
TLR	Receptor Toll-like
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIREN	Unidad de cuidados intensivos neonatales del recién nacido
VPP	Ventilación con presión positiva

## RESUMEN

La Enterocolitis Necrosante (ECN) del neonato es una urgencia gastrointestinal en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales (UCIN) en la que existen importantes complicaciones como perforación intestinal, síndrome de intestino corto, retraso en el crecimiento y en el desarrollo neurológico. Un análisis previo indicó que hay factores que cambian entre el nacimiento y el día de diagnóstico incrementando la frecuencia del desarrollo de ECN y/o perforación, por lo que surge la necesidad de realizar un análisis longitudinal que compare el día 0, 3 y 7 de vida. Se observó que existen dos grupos de neonatos uno que perfora en la primera semana de vida y otro que perfora aproximadamente después del día 15 de vida. Hay factores que pueden ser modificables los cuales pueden ayudar a bajar la intervención quirúrgica y mejorar la calidad de vida de los neonatos prematuros.

El objetivo de esta investigación fue establecer un modelo de predicción basado en redes neuronales artificiales (RNA) a partir de variables críticas asociadas al desarrollo de enterocolitis necrosante y perforación por enterocolitis necrosante a los días 0, 3 y 7 postparto, a través de un análisis longitudinal de variables clínicas y de laboratorio de neonatos prematuros así como el identificar posibles factores de riesgo. A partir de los factores de riesgo y variables críticas asociadas a ECN y ECN-P se realizó una recolección de 70 variables, completando una base de datos de 142 neonatos prematuros de 25 a 35 SDG, dividiendo la base en tres grupos: Control, ECN y ECN-P, de los cuales con 74 se realizó un análisis estadístico mediante el uso de SPSS. La RNA se desarrolló con 63 neonatos y 23 variables de entrada, 2 neuronas y tres probables salidas (No ECN, ECN y ECN-P) obteniendo un coeficiente de correlación de  $R^2 = 0.9705$ , el modelo predictivo abarca el día 0 y 3 de vida partir del nacimiento.

Se establecieron los días críticos en los que se desarrolla la ECN y se llega a la perforación, también se identificaron los factores de riesgo más importantes ( que nos ayudaron al desarrollo del modelo de RNA de día 0 y 3 de vida, el cual predice la ECN y ECN-P temprana.

## JUSTIFICACIÓN

Se estima que a nivel mundial el número de neonatos con enterocolitis necrosante (ECN), es del 5-15 % (Robinson J., et al, 2016), la ECN es una patología gastrointestinal de emergencia en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales (UCIN); ya que el nacimiento de neonatos prematuros extremos va en aumento, se pronostica que esta patología incrementará consecuentemente. Se han descrito complicaciones importantes en los neonatos que presentaron ECN tales como perforación intestinal, síndrome de intestino corto, retraso en el crecimiento y desarrollo neurológico (Henry M. y Moss R., 2009).

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) se reportó un alza en el número de neonatos prematuros menores de 34 semanas nacidos del 2016 al 2017, presentando una incidencia de ECN del 25 % y de perforación por ECN del 14-17 %. Por lo que surgió la necesidad de realizar un análisis que ayudara a dilucidar el motivo del aumento en la patología, dando como resultado el primer modelo matemático basado en redes neuronales que predice ECN y perforación usando datos solamente de la madre y del día de nacimiento del neonato, este modelo no logra predecir adecuadamente los neonatos que perforan después de los 7 días de vida (S. G. César, 2018), dando pauta a seguir analizando lo que sucede con un modelo que tome variables no solo del día de nacimiento sino también de días posteriores hasta el día 15 de vida.

## **HIPÓTESIS**

Los primeros días de vida son de gran importancia en la enterocolitis necrosante y perforación por enterocolitis, ya que se ven modificados los factores de riesgo asociados minimizando o maximizando el riesgo de desarrollo de la enfermedad en neonatos prematuros.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Establecer los factores y días críticos asociados al desarrollo de enterocolitis necrosante así como perforación por enterocolitis necrosante (día 0, 3 y 7 a partir del nacimiento) a través de un análisis longitudinal de variables clínicas y de laboratorio de neonatos prematuros.

### **Objetivos particulares**

- Realizar una base de datos recolectando variables clínicas y de laboratorio de expedientes clínicos del INPer para evaluar los factores de riesgo asociados a enterocolitis necrosante y perforación por enterocolitis necrosante en los días 0, 3 y 7 de vida.
- Identificar los factores que predisponen a enterocolitis necrosante y perforación por enterocolitis necrosante comparados con un grupo control, mediante un análisis de Varianza los días de vida 0, 3 y 7.
- Establecer un modelo de predicción de enterocolitis necrosante y perforación por enterocolitis dentro de los primeros 3 días de vida basado en redes neuronales usando las variables recopiladas en la base de datos.

# 1.MARCO TEÓRICO

## 1.1. Historia de la Enterocolitis Necrosante.

El nacimiento prematuro es una de las complicaciones más frecuentes de la obstetricia, predisponiendo a los neonatos a diferentes patologías (Miranda del O., et al, 2003), entre ellas la enterocolitis necrosante (ECN). Esta patología se describió aproximadamente hace 200 años gracias a las observaciones realizadas en las autopsias practicadas en recién nacidos. En 1823, Charles Billard en París, Francia describió el caso de un recién nacido que cumple con los signos y síntomas clínicos que se conocen hoy en día tanto al diagnóstico como posterior a una autopsia (abdomen hinchado y tenso, diarrea verde y sanguinolenta, bradicardia, íleon terminal hinchado y rojo con la superficie cubierta de sangre, entre otros) a lo que el denominó “enteritis gangrenosa” (García G. M., 2017).

En 1838, Simpson describió 23 casos de peritonitis letal de comienzo intrauterino, la mayoría falleció al nacimiento y menciona posibles causas (infección materna, hemorragia, parto laborioso, malformaciones fetales) (García G. M., 2017).

En 1884, Zillner describió a cuatro recién nacidos que presentaban perforaciones en el colon sigmoide, atribuyendo el cuadro clínico a los enemas administrados para la eliminación de meconio generando un aumento de la presión intraluminal (García G. M., 2017).

En 1888, Paltauf presentó 5 casos de necrosis en la pared intestinal atribuyéndola a alteraciones de la vasculatura intestinal causada al aumento de la presión de las heces impactadas (García G. M., 2017).

En 1891, Genersich presentó un caso de un recién nacido de 45 horas de vida con vómito, distensión abdominal y cianosis, el cual presenta una perforación ileal no causada por obstrucción intestinal, por este motivo duda de las hipótesis descritas por

Zillner y Paltatuf, pareciéndose más su descripción a una peritonitis meconial. Cree en un origen prenatal y en la autopsia describe perforación ileal sin identificar causas (García G. M., 2017).

Más tarde en 1944, Heinrich reportó 62 recién nacidos con enteritis maligna donde 2/3 de ellos tenían un peso menor a 2500 g, después se empiezan a describir epidemias de ECN (Hackam D., Caplan M., 2018).

En 1952, Schmidt y Kaiser describieron 85 casos de muertes por lesiones necróticas en el tracto gastrointestinal, denominándolos “enterocolitis ulcerosa necroticans”, a su trabajo se le acredita la primera descripción formal de ECN y el comienzo de muchas investigaciones (Hackam D., Caplan M., 2018). Un año antes, 1951, el radiólogo Arthur Steinen describió la neumatosis intestinal en la radiografía de un recién nacido con heces con sangre, lo que se convirtió en el distintivo radiológico de ECN (Hackam D., Caplan M., 2018).

Entre 1950 y 1960, aunque la atención neonatal mejoró y más recién nacidos prematuros sobrevivían, se observó un aumento significativo en los casos de ECN lo que conllevó a que en el *Babies Hospital* de la Universidad de Columbia en Nueva York se realizaran experimentos con animales de laboratorio, dando como resultado el descubrimiento de factores de riesgos que conllevan al desarrollo de la enfermedad (prematurez, tipo de alimentación enteral, flora microbiana intestinal, inflamación, hipoxia) (Hackam D. y Caplan M., 2018).

Uno de los experimentos de 1970 del Dr. Barlow y Sweet en el que desarrollaron un modelo en ratas recién nacidas a las cuales se les controlaba la alimentación, colonización bacteriana y se controla la asfixia, concluyeron que la leche materna contribuye a la inmunidad de la mucosa intestinal y la colonización bacteriana, involucrados en la reparación y regeneración de las células epiteliales de la mucosa. Conforme avanzaron en su investigación y aumentaban los casos de ECN, observaron que los métodos eran demasiado agresivos, propusieron un régimen de alimentación

en el cual se darían volúmenes pequeños hasta alcanzar volúmenes enterales completos y calorías, en un tiempo de 2 semanas; ellos lograron su objetivo disminuyendo los casos de ECN. Le prosiguieron investigaciones sobre alimentación hipocalórica, análisis retrospectivos sobre la leche humana y de fórmula, hasta llegar al uso de fortificadores bovinos (Hackam D. y Caplan M., 2018).

Aproximadamente 50 años se le adjudicó el desarrollo de ECN a las bacterias, particularmente a bacterias Gram negativas; en 1970 había estudios que adjudicaban epidemias de ECN en algunas UCIN. Gewolb y colaboradores a partir de cultivos de heces describieron por primera vez la diferencia entre la microbiota de un neonato de término y uno prematuro, además, en el estudio diferenciaron entre neonatos alimentados con leche materna y los tratados tempranamente con antibióticos, dejando abierto un amplio escenario de investigación sobre el microbioma y su relación con la fisiopatología de ECN (Gewolb H. I, et al, 1999). Se presentaron diversas conclusiones desde que no existe una diferencia significativa entre el microbioma hasta cambios en la biodiversidad de la misma con estrategias preventivas basadas en suplementos probióticos (Hackam D. y Caplan M., 2018; Carlisle M., 2013).

En 1978 aparecen los estadios de Bell, una herramienta clave para el diagnóstico de ECN (Bell Martin J., et al, 1978). Esta es una clasificación que divide a la ECN en tres estadios (**estadio I:** sospecha, **estadio II:** ECN y **estadio III:** perforación por ECN) basados en la gravedad de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Se pensó durante muchos años que la ECN era multifactorial y ocurría debido a varios factores de riesgo los cuales estimulaban la inflamación. Entre 1960 y 1970 se proponía que estos factores estimulaban la inflamación localizada en el intestino y sistémica en los casos graves. Posteriormente surgió una relación entre ECN y los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias como iniciadores de la respuesta inflamatoria y la necrosis intestinal.



En 1983 después del descubrimiento del factor activador de plaquetas (PAF) que fue en 1979, Gonzalez-Crussi y Hsueh demostraron que altas concentraciones del PAF provocaban una necrosis intestinal grave y que los antagonistas del receptor del PAF evitaban la hipoxia y la lesión intestinal por LPS. (Gonzalez-Crussi F. y Hsueh W., 1983).

Los casos de ECN, primero se daban en recién nacidos a término y conforme ha pasado el tiempo, hoy en día con los grandes avances científicos desde la aparición de los sistemas de administración de aire, esteroides y surfactante para la inducción de madurez pulmonar, apareció otra forma de ECN en recién nacidos prematuros, los cuales empiezan a sobrevivir; ya que en épocas anteriores no lo hacían (Gordon P., et al, 2012), teniendo como consecuencia el aumento de la incidencia de ECN. La aparición de esta enfermedad con mayor frecuencia ha hecho que se dé la búsqueda de genes involucrados y vías de señalización bacteriana que han sido importantes, sin descartar totalmente la investigación en modelos animales, para dilucidar la patología de ECN ya que presentan una enfermedad muy parecida y no directamente la forma común de ECN.

## **1.2. Definición.**

La ECN se define como una patología gastrointestinal adquirida desencadenada por diferentes factores de riesgo que provocan una cascada inflamatoria llevando a una necrosis isquémica de la mucosa y pared intestinal, que puede conducir a perforación o peritonitis (Secretaria de Salud, 2010). Se presenta principalmente en neonatos prematuros y con bajo peso al nacer, sin comprobación de predominancia racial, sexual o social.

También es mencionada como una enfermedad gastrointestinal multifactorial, según la mayoría de los autores, aunque no se encuentra definida claramente, es una causa quirúrgica en neonatos menores a 32 semanas de gestación (SDG) y con un peso menor a 1 500 g al nacimiento, que presentan uno o varios factores predisponentes

(distensión e hipersensibilidad abdominal, sangre en heces, intolerancia a la alimentación, apnea, letargia, en casos avanzados acidosis, sepsis, CID y shock séptico) iniciando una secuencia de eventos que finalizan con la necrosis intestinal y/o perforación, a través de una vía inflamatoria común (Demestre G. y Raspall T., 2008).

La ECN, al tener una etiología desconocida donde los factores de riesgo o disparadores actúan de forma aislada o conjunta sin ser necesaria la presencia simultánea (García G., et al, 2017), complica su definición, estudio y diagnóstico.

### **1.3. Otras entidades clínicas.**

Se describen otras enfermedades similares a ECN que han causado un gran debate ya que tienen en común la necrosis de la mucosa como desenlace final. Estas enfermedades se han asociado a los grandes avances en el cuidado neonatal, desencadenando un aumento de los casos de neonatos con muy bajo peso al nacimiento y de edad gestacional menor (< 30 SDG) a las presentadas en las épocas anteriores, trajeron consigo la enfermedad intestinal neonatal adquirida (ANID, del inglés *acquired neonatal intestinal disease*) que surgió alrededor de 1990 en neonatos prematuros y contaminó las cohortes quirúrgicas de ECN (Gordon P. V., et al, 2007).

Entre los ANID que han surgido se menciona la ECN de término, enteritis viral de la infancia, intolerancia alimentaria, alergia a las proteínas de la leche de vaca y la perforación intestinal espontánea (SIP, del inglés *spontaneous intestinal perforation*).

Aschner en 1988, reportó los primeros 6 casos de SIP la cual es una enfermedad separada de ECN ya que no cursa con isquemia, la mucosa es robusta y no necrótica, pero histológicamente la submucosa se adelgaza con ausencia focal o necrosis no séptica de la capa muscular en el sitio de perforación. (Aschner L., et al, 1988). Posteriormente al aparece el primer surfactante aprobado para uso humano en Japón en 1988 desarrollado por Fujiwara a partir de un derivado de tejido pulmonar de vacas. Conforme el uso del surfactante se extendió hacia Norteamérica empezó el aumento de

casos de SIP y se relacionaron junto con el uso de otros esteroides posnatales tempranos como dexametasona. Los neonatos con SIP se relacionan con la administración de surfactante y tener ductus arterioso permeable (PDA), causando un contraste con ECN quirúrgica.

#### **1.4. Epidemiología.**

La ECN es una enfermedad grave que afecta principalmente a neonatos prematuros con una incidencia y morbilidad elevados. Constituye la urgencia gastrointestinal más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006).

No se tiene una epidemiología certera, pero la incidencia estimada es del 5 al 15 %, 1 a 3 de cada 1000 recién nacidos vivos desarrolla ECN (Gasque-Góngora J. J., 2015), del 1 al 7.7 % de los RN ingresados a las Unidades Neonatales, incidencia global entre 0.5 y el 5 % de nacidos vivos, el 7 % en niños de bajo peso al nacer (Demestre G. y Raspall T., 2008).

La incidencia aumenta en los menores a 1500 g hasta un 2 a 10 %. El 13 % de los casos son RN de término (Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006). Los casos se presentan de manera esporádica, también hay brotes epidémicos temporales y geográficos, mayor peso al nacimiento, menor número de complicaciones y baja tasa de mortalidad. La relación de ECN es inversa con el peso y edad gestacional, existe una disminución con las mejoras en el cuidado neonatal estableciendo pautas de alimentación en los neonatos pretérmino y de bajo peso así como a la instauración de protocolos de diagnóstico-terapéuticos (Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006).

No se ha comprobado la existencia de predominancia racial, sexual o social. La mortalidad es inversamente proporcional al peso y a la edad de gestación, oscilando entre el 15 y el 30 %. Los que requieren tratamiento quirúrgico y tienen un peso inferior a 1 000 g presentan tasas superiores al 50 % (Demestre G. y Raspall T., 2008).

## **1.5. Enterocolitis necrosante en México.**

El Hospital General de México reporta de 1995 a 2001 que entre las diez principales causas de morbilidad y mayores días de estancia hospitalaria se encuentra la ECN con el 1 % de los casos (Miranda del O., et al, 2003). Por otra parte el Hospital Infantil de México Federico Gómez reporta una mortalidad del 5.7 % y una prevalencia del 9.2 % en la Unidad de Cuidados Intensivos (Bracho, et al, 2015).

En el INPerIER se reportó una incidencia de ECN del 15 % y de perforación por ECN del 14-17 % en neonatos prematuros menores de 34 semanas del 2016 al 2017, aunque anualmente el porcentaje de perforación es menor al 10 %. A nivel mundial se estima que el número de neonatos con ECN es del 5-15 % (Robinson J., et al, 2016) ya que el nacimiento de neonatos prematuros extremos va en aumento se cree que esta patología vaya en incremento.

## **1.6. Manifestaciones clínicas.**

La ECN es la necrosis por coagulación e inflamación severa del intestino del neonato, la zona del íleo y colon proximal son las más afectadas, por lo que un hallazgo precoz es un cambio en la tolerancia alimentaria en el neonato prematuro que ha presentado buena evolución y comienza a presentar rastros gástricos (Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006). Los signos y síntomas tanto digestivos como sistémicos son inespecíficos y cambian según la gravedad de la enfermedad.

Podemos encontrar ECN esporádica y la forma clásica que es la más común, esta última se presenta en niños de 1 a 3 semanas de vida que reciben alimentación de fórmula los cuales presentan los signos y síntomas presentados en el tabla 1.

**Tabla 1.** Signos y síntomas de la forma clásica de ECN

<b>Signos y síntomas</b>	
<b>Sistémicos</b>	<b>Digestivos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspecto séptico</li><li>• Apneas</li><li>• Alteración del patrón respiratorio</li><li>• Distermia</li><li>• Alteraciones hemodinámica (llenado de capilar alargado)</li><li>• Bradicardias</li><li>• Hipotensión</li><li>• Letargia</li><li>• Shock séptico</li><li>• CID</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Distensión abdominal</li><li>• Retraso en el vaciado gástrico</li><li>• Restos gástricos</li><li>• Restos biliosos</li><li>• Abdomen dolorosos</li><li>• Vómito</li><li>• Diarrea</li><li>• Hematoquecia</li><li>• Heces con sangre macro o microscópica</li></ul>

(Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006, Demestre G. y Raspall T., 2008)

El empeoramiento progresivo cursa con distensión y dolor en el abdomen a la palpación, puede haber cambios en el color de piel en forma de enrojecimiento o color violáceo. En la forma fulminante de inicio brusco con presencia de sangrado profuso, afección multiorgánica, shock refractario, cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) (Demestre G. y Raspall T., 2008).

Anatómicamente suele encontrarse el intestino dilatado, con paredes muy delgadas y algunas zonas hemorrágicas con depósito de fibrina. Se encuentran habitualmente perforaciones y zonas de necrosis transmural sobre el borde antimesentérico. Aparecen también zonas con burbujas subserosas que corresponden a zonas de neumatosis. El hallazgo histológico más frecuente es el de necrosis por coagulación (isquémica) hasta en 75 % de los pacientes, que puede ser transmural o limitada a la mucosa. Abundan zonas de hemorragia, inflamación, ulceración y edema. En ocasiones aparecen microtrombos en los vasos de pequeño calibre. Es frecuente el hallazgo de neumatosis cistoide submucosa que se encuentra también a nivel de ganglios mesentéricos (Demestre G. y Raspall T., 2008).

## 1.7. Diagnóstico

La ECN es una enfermedad que llama la atención por los métodos de diagnóstico temprano y debido a que entre el 40-50 % de los casos requiere de tratamiento quirúrgico (Robinson J.R, et.al., 2016). El método de diagnóstico utilizado actualmente dentro de los Hospitales se basa en los estadios de Bell (Bell Martin J., et.al., 1978) dividiendo a la enfermedad en tres etapas: **etapa I:** sospecha, **etapa II:** definitiva y **etapa III:** avanzada, las cuales se distinguen por signos, síntomas y principalmente por la evaluación de radiografías abdominales, esta última es considerada un criterio absoluto (Robinson J.R, et.al., 2016).

En las manifestaciones radiológicas se observa neumatosis intestinal y gas portal, una imagen de asa fija, distensión intestinal por aire, desaparición del aire intestinal, ascitis y edema de la pared intestinal. Ningún parámetro (Demestre G. X. y Raspall T. F., 2008) de laboratorio se considera específico: leucopenia, neutropenia, presencia de formas inmaduras, trombocitopenia, acidosis metabólica e hiponatremia en ocasiones la proteína C reactiva es indicativa de la evolución del proceso.

Entre las preocupaciones que existen alrededor del diagnóstico temprano de ECN es que el estadio III puede derivar en la perforación y existen casos de perforación intestinal espontánea aumentando las complicaciones y la mortalidad en los neonatos, en los estadios iniciales es más difícil de diagnosticar (Lingling Y., et.al., 2016)

Gordon y colaboradores contemplan tres condiciones básicas para el desarrollo de ECN: “1) *Un intestino inmaduro y recién colonizado*, 2) *cantidad de comida en el intestino*, 3) *evento desencadenante que compromete la integridad de la barrera de la mucosa*” (Gordon P., et. al., 2012) que deben de ser tomadas en cuenta para el diagnóstico oportuno. Aunque se cuenta con definiciones y variantes para el diagnóstico de ECN y SIP se presta a confusión.

No hay marcadores bioquímicos específicos de la ECN por lo que el diagnóstico es apoyado en el hallazgo de anemia, aumento o disminución de leucocitos (frecuentemente bandemia), trombocitopenia y proteína C reactiva (PCR) positiva, en ocasiones disminución de monocitos así como la aparición temprana, persistente de eosinofilia (indicador de mal pronóstico), hipo e hiperglucemia, hiponatremia, acidosis metabólica y anormalidades de las pruebas de coagulación (TP (tiempo de protrombina), TPT (tiempo parcial de tromboplastina), fibrinógeno) (Gasque-Góngora J. J., 2015).

Si existen biomarcadores clínicos confiables para dar seguimiento desde antes de que inicie la enfermedad, se mencionan marcadores específicos intestinales como ácidos grasos ligados a proteínas (I-FABP, elevado en estadios I y III de Bell), claudina 3 (en orina) y calprotectina (en heces). También se ha reportado el biomarcador S100 mieloide ligado a proteína (S100 A8/A9) en neonatos que requieren de cirugía, sin embargo, en ninguno de los casos se ha demostrado su utilidad para el diagnóstico temprano (Gasque-Góngora J. J., 2015).

### **1.7.1. Estadios de Bell y modificaciones**

En 1978 Bell y colaboradores publicó una estratificación para ayudar a diagnosticar y evaluar la gravedad de la ECN en los neonatos afectados, esta se divide en tres estadios principales (**estadio I:** sospecha, **estadio II:** definitivo y **estadio III:** avanzado) y cada uno está basado en manifestaciones clínicas y radiográficas (Anexo 1). Al paso del tiempo Kliegman y colaboradores realizaron una modificación (Tabla 2) a ciertos estadios ya que él consideraba que la ECN era un síndrome y no una enfermedad específica, con una gran facilidad de confusión con enfermedades gastrointestinales infecciosas (Kliegman R.M. y Walsh, 1987).

**Tabla 2.** Estadios de Bell modificados por Kliegman para ECN

Estadio	Signos clínicos	Signos gastrointestinales	Signos radiográficos
<b>I Sospecha</b>	Apnea, bradicardia, letargia y alteración de la temperatura.	Restos gástricos, sangre oculta en heces y distensión abdominal leve.	Patrón de gas normal o íleon leve.
<b>II A Confirmada leve</b>	Apnea, bradicardia, letargia y alteración de la temperatura.	Heces con sangre abundante, distensión abdominal prominente, ausencia de ruidos intestinales.	Patrón de gas, íleon con uno o más asas dilatadas y neumatosis focal.
<b>II B Confirmada moderada</b>	Apnea, bradicardia, letargia, alteración de la temperatura, acidosis y trombocitopenia.	Edema de la pared abdominal con asas palpables y sensibilidad.	Neumatosis generalizada, ascitis o no, gas venoso portal.
<b>III A Avanzada grave</b>	Acidosis mixta, oliguria, hipotensión, bradicardia, apnea, neutropenia y CID (coagulación intravascular diseminada)	Aumento del edema de la pared abdominal, peritonitis eritema e induración.	Neumatosis generalizada, ascitis, gas venoso portal.
<b>III B Avanzada gravé y perforación</b>	Shock, deterioro en los valores de laboratorio y signos vitales.	Intestino perforado.	Asas intestinales prominentes, aumento de la ascitis, neumoperitoneo.

(Gordon P. V., Swanson J. R., Attridge J. T. y Clark R., 2007)

Los estadios de Bell no han sufrido grandes cambios, hoy en día siguen vigentes y parte del diagnóstico de ECN se sustenta en estos, aunque siguen en uso en numerosos estudios se menciona la opción a descartarlos y adoptar una nueva taxonomía para diferenciar la ECN de ANID (García G. M., 2017, Gordon P. V., et al, 2007).

## 1.8. Tratamiento.

El tratamiento para ECN depende de la severidad de la enfermedad y es controversial, sobre todo en los casos avanzados. Para los estadios I y II según Bell, se sigue un tratamiento médico y para el estadio III el tratamiento es quirúrgico (Tabla 3). La problemática en el caso de neonatos con ECN avanzada o de estadio III, que no han perforado reciban el tratamiento quirúrgico como primera opción antes de tratar con



drenaje peritoneal o neonatos con inestabilidad hemodinámica, bajo peso y situación crítica, aunque algunos expertos reportan que la perforación intestinal aislada de ECN es considerada la más indicada para ser tratada con drenaje peritoneal (Gordon P. V., et al, 2007; Demestre G. y Raspall T., 2008).

**Tabla 3.** Tipos de tratamiento para neonatos con ECN

Tratamiento medico	
<b>Estadios I de Bell</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresión de la alimentación enteral (dos días).</li> <li>• Sonda gástrica abierta o con aspiración suave e intermitente.</li> <li>• Tomar hemocultivo e iniciar un curso breve de antibióticos* (tres días).</li> <li>• Monitorización cardiorrespiratoria , saturación de Hb (hemoglobina), control de tensión arterial</li> <li>• Balance de líquidos: diuresis, pérdidas por drenajes.</li> <li>• Soporte respiratorio.</li> <li>• Cantidad de Plaquetas y PCR cada 48 hrs.</li> </ul>
<b>Estadio II de Bell</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la alimentación enteral por 5-7 días.</li> <li>• Monitoreo radiográfico abdominal cada 12-24 horas.</li> <li>• Índices de sepsis cada 24 horas, tomar hemocultivo e iniciar doble esquema antibiótico* administrado IV por 7-10 días.</li> <li>• Soporte hematológico: concentrados de hematíes, plasma, plaquetas.</li> <li>• Soporte respiratorio.</li> <li>• Soporte cardiovascular (líquidos, drogas vasoactivas). Beneficio de eficacia no totalmente probada de dopamina a dosis bajas para mejorar el flujo mesentérico y renal.</li> </ul>
Tratamiento quirúrgico	
<b>Estadio III de Bell</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drenaje peritoneal.</li> <li>• Laparotomía con resección y anastómosis término-terminal, colostomía o enterostomía.</li> <li>• Ayuno por 7-10 días.</li> <li>• Descompresión del abdomen con sondaje orogástrico y tratamiento con una combinación de dos o tres antibióticos* IV por 10-14 días.</li> <li>• Soporte respiratorio y vasopresor.</li> </ul>

\*Antibiótico de amplio espectro (Vancomicina, ampicilina, gentamicina, cefotaxina, metronidazol). Cubrir anaerobios en caso de neumoperitoneo (Demestre G. y Raspall T., 2008; Gasque-Góngora J. J., 2015).

Se estima que un 20-40 % de los neonatos con ECN requiere cirugía cuando hay fuerte sospecha o confirmación de perforación intestinal (Gasque-Góngora J. J., 2015).

Al no conocerse la etiología es difícil establecer protocolos de prevención con evidencia científica de respaldo. La alimentación con leche materna y la dieta enteral trófica en la población de riesgo parecen asociarse con protección a ECN. El uso de corticoides para la maduración del feto no se ha demostrado que disminuya la incidencia. Otras medidas terapéuticas son: IgA, eritropoyetina recombinante humana, antibióticos orales. La importancia de la Resistencia del flujo mesentérico, durante el primer día de vida y el desarrollo de ECN tampoco han demostrado ser cruciales (Gordon P. V., 2007).

### **1.9. Complicaciones quirúrgicas.**

La cirugía trae como complicación el propaso o retracción de la estoma y a veces requiere una nueva intervención quirúrgica que provoca una deshidratación y desequilibrio hidroeléctrico. En casos muy severos se requieren varias cirugías y puede ocasionar estenosis intestinal. Por otra parte el Síndrome de malabsorción intestinal es la secuela más común y puede ser anatómico (secundario a resección ileal) o funcional, una secuela menos común es la colestiasis y falla hepática por empleo de Nutrición parenteral total (NPT) prolongada (Gasque-Góngora J. J., 2015).

En general, tras superar la cirugía, los neonatos tienen complicaciones y secuelas a corto/ largo plazo como es retraso del neurodesarrollo y el crecimiento, síndrome del intestino corto y sepsis. Se reporta una asociación entre ECN y el deterioro del desarrollo neurológico (NDD). La verosimilitud biológica de la lesión de la sustancia blanca cerebral por las citocinas pro-inflamatorias ilustra cómo los pacientes quirúrgicos tienen un mayor riesgo de NDD, ya que experimentan un aumento de citocinas pro-inflamatorias durante la cirugía y nuevamente potencialmente con sepsis recurrente y nutrición subóptima (Gregory K. E., et al, 2011, Gasque-Góngora J. J., 2015).

## **1.10. Etiopatogenia.**

Aunque la etiopatogenia no está claramente definida se sabe que el intestino del neonato depende de la inmunidad innata más que de la adaptativa, hasta que la alimentación se establece con éxito (Gordon P., et al, 2012). Por lo que se presume que la inmadurez intestinal (motilidad intestinal, función digestiva, regulación del flujo sanguíneo mesentérico), alteración de la microbiota, alimentación enteral e isquemia inician la lesión del tracto gastrointestinal causando una respuesta aumentada del sistema inmune (Gasque-Góngora J. J., 2015).

La prematurez contribuye al desarrollo de ECN ya que altera la defensa inmunológica (linfocitos intraepiteliales e IgA secretoria), la estructura y función de la barrera intestinal. Se han identificado receptores Toll-like (TLR2, TLR4, TLR9) en la superficie del epitelio intestinal que son importantes en el sistema inmune innato del intestino, mantienen la integridad de la barrera intestinal, reparan el tejido dañado e identifican patógenos en la luz del intestino (Gasque-Góngora J. J., 2015).

La activación de la señal del receptor TLR4 (Gram negativos) y TLR2 (Gram positivos) humano juega un papel crucial en el desarrollo de la ECN; los efectos que ocasiona la respuesta mediada por este receptor incluyen disrupción y apoptosis del enterocito, alteración de la integridad de la barrera epitelial, disminución de la capacidad de reparación de la mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, translocación bacteriana con entrada de lipopolisacáridos (LPS), factor de activación de plaquetas (PAF) y gran cantidad de bacterias a la submucosa, causando inflamación intestinal y una respuesta inflamatoria sistémica al activar y liberar varios mediadores pro-inflamatorios (TNF, IL6, IL8, IL10, IL12, IL18, NFkB, leucotrienos, tromboxanos, radicales libres de oxígeno), también se produce una disfunción microcirculatoria con liberación de ET1 (endotelina 1), lo que resulta en daño de la mucosa y del tejido epitelial con isquemia y necrosis (Gasque-Góngora J. J., 2015; Fernández J. y De Las Cuevas T., 2006).

En resumen, la inflamación intestinal produce la liberación de mediadores inflamatorios, que a menudo conducen a una respuesta desfavorable por parte del intestino inmaduro y, a su vez, determina los síntomas observados, la gravedad de la enfermedad y el resultado clínico del paciente (Gregory K. E., et al, 2011).

### **1.11. Factores de riesgo.**

La mayor susceptibilidad se atribuye a la inmadurez de la motilidad intestinal, de la función digestiva, regulación del flujo sanguíneo mesentérico y aspectos inmunológicos, locales y sistémicos. Factores genéticos que se han asociado son mutaciones genéticas en el TNF- $\alpha$ , NOD2 y receptores IL4 (Demestre G. y Raspall T., 2008).

El ser prematuro y la alimentación enteral con fórmula son dos de los factores mas importantes reportados asociados a la ECN, el 90% de prematuros recibieron formula previo al desarrollo de la patología (Demestre G. y Raspall T., 2008). Se han implicado otros factores en la etiopatogenia como lo es la asfixia perinatal, restricción del crecimiento intrauterino, policitemia, persistencia del conducto arterioso, hipotensión arterial, administración de indometacina, bloqueadores de H<sub>2</sub> y cateterización de vasos umbilicales (Demestre G. y Raspall T., 2008). La infección ha sido considerada como factor inductor o concomitante en el proceso asociado a las epidemias.

Se han encontrado y reportado diferentes factores de riesgo asociados a ECN basados en manifestaciones clínicas, estudios dinámicos y de laboratorio (Kawase Y., et al, 2006). La identificación temprana de algunos de estos factores de riesgo en recién nacidos prematuros con ECN puede ayudar a implementar protocolos de la intervención temprana para reducir la incidencia de perforación intestinal y mejorar así el pronóstico (Secretaria de Salud, 2010).

Entre los factores más destacados que se han reportado se incluyen la edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, puntaje Apgar, apnea, glucosa en sangre, plaquetas, glóbulos rojos y blancos, gases en sangre arterial, sepsis temprana o tardía,

ayuno, tiempo y tipo de alimentación, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica e hipotensión, aunado a los signos y síntomas en los que se basa el diagnóstico como la distensión abdominal, emesis, sangre oculta en heces y temperatura, sin tomar en cuenta los hallazgos radiográficos (Robison J. R., et al, 2016; Lingling Y., et al, 2016; Henry M. y Moss R., 2009). También se tomaron en cuenta datos relacionados con afecciones y patologías maternas (hipertensión, diabetes, ruptura prematura de membranas) (Lingling Y., et al, 2016).

Uno de los factores más importantes es la alimentación con leche materna, pero en ocasiones no satisface las necesidades nutricionales de los bebés prematuros de muy bajo peso al nacimiento, por lo que es necesaria la suplementario con fortificador. La fortificación de la leche humana con fortificado de fórmula a base de leche bovina puede aminorar el riesgo aunque se tienen más reportes de aumento de riesgo de aparición de ECN (Vaks, Y., 2017).

Estos factores traen como consecuencia en una elevación del porcentaje de secuelas digestivas en forma de estenosis, que a veces requiere tratamiento quirúrgico posterior. El síndrome de intestino corto es la secuela digestiva más grave, factor de riesgo neurológico y sensorial en los neonatos especialmente en los de muy bajo peso y los quirúrgicos (Demestre G. y Raspall T., 2008). Por lo que es necesario implementar nuevas herramientas que apoyen el diagnóstico, los modelos de red neuronal artificial son muy utilizados en la industria y apenas comienzan a utilizarse en el área de la salud.

### **1.13. Modelo de red neuronal Artificial.**

El campo de la medicina se han aplicado algoritmos de aprendizaje automático, los cuales son una disciplina científica que se basa en como las computadoras aprenden a partir de datos. El aprendizaje automático o *machine learning (ML)* nace del vínculo entre las matemáticas y la informática para poder analizar conjuntos de datos masivos que resulta difícil hacer con modelos estadísticos. El algoritmo ML encuentra los valores óptimos de los parámetros libres en el modelo para minimizar el error de entrenamiento

al comparar la diferencia entre los valores predichos de nuestro modelo y los valores reales (Rahul C. D., 2015; Bradley J. E., et al, 2017). El ML cuenta con diversos métodos y algoritmos los cuales se encuentran clasificados en tres grupos (tabla 4), cada grupo cumple con ciertas características que nos permiten decidir cual es modelo que se ajusta mejor a nuestras necesidades.

Entre los tipos de ML supervisado encontramos a las redes neuronales artificiales (RNA) llamados también de interconexiones, son un modelo computacional conformado por funciones matemáticas (McCulloch y Pitts, 1943). Es una herramienta muy utilizada en áreas industriales y se ha propuesto su aplicación en el diagnóstico médico (Buzaev, et al, 2016). Se ha demostrado su utilidad para realizar análisis de muestras de sangre y orina en pacientes diabéticos, con diagnóstico de tuberculosis, clasificación de leucemia, radiología, entre otros (Amato, F., et al, 2013).

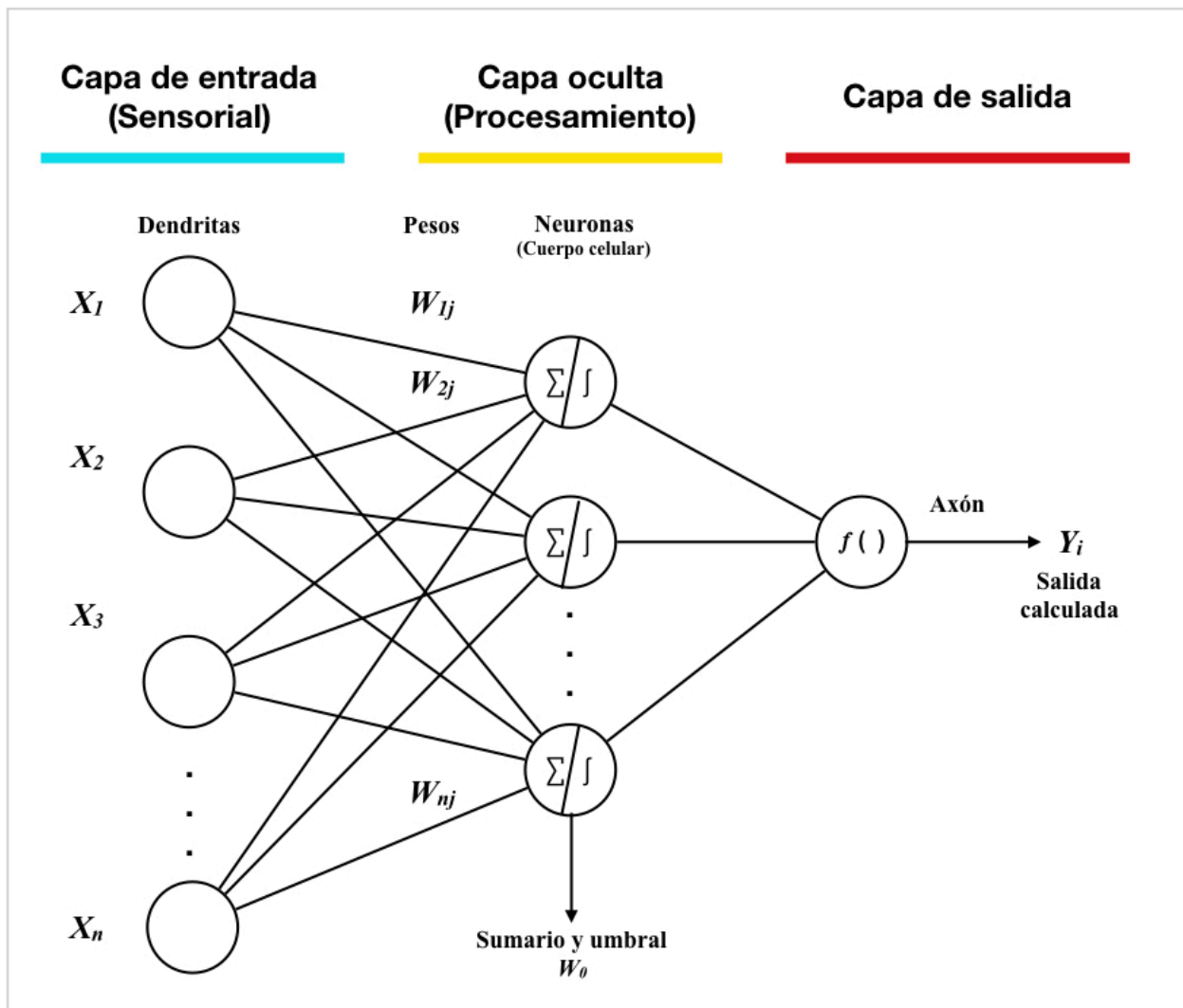
Las RNA son modelos simples que buscan funcionar como lo hace el cerebro, procesan la información usando neuronas (nodos) que se organizan en capas interconectadas. La red aprende a través del entrenamiento dándole ejemplos de los cuales se conocen los resultados (variables de entrada y salida) y las respuestas que proporciona (predicción) se comparan con los resultados conocidos (Figura 1), a esto se le llama *Back-propagation* (Rumelhart, 1986). A medida en que se tiene más entrenamiento se hace más precisa la replicación de resultados conocidos. Una vez entrenada la red ya se pueden incorporar casos desconocidos para su resolución (IBN Knowledge Center, 2017).

**Tabla 4.** Clasificación de Machine Learning

Tipos de Machine Learning	Características	Métodos y algoritmos
<b>Supervisado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generan un modelo predictivo a partir de datos de entrada y salida.</li> <li>• Conjunto de datos previamente etiquetado y clasificado.</li> <li>• Estiman el riesgo mediante relaciones nuevas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K vecinos más próximos</li> <li>• Redes neuronales artificiales</li> <li>• Maquinas de vectores de soporte</li> <li>• Árboles de decisión</li> <li>• Regresión logística</li> <li>• Clasificador Bayesiano virgen o ingenuo</li> </ul>
<b>No supervisado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genera un modelo predictivo ajustandose sólo con los datos de entrada, sin importar los de salida.</li> <li>• Los datos de entrada no están clasificados ni etiquetados</li> <li>• Grupos con características similares</li> <li>• Encontrar patrones o agrupaciones naturales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K-medias</li> <li>• Mezcla de Gaussianas</li> <li>• Agrupamiento jerárquico</li> <li>• Mapas auto-organizados</li> <li>• Campos aleatorios de Markov</li> <li>• ISODATA (datos interactivos de autoorganización)</li> <li>• Sistema de medios C difusos</li> </ul>
<b>Por refuerzo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelo de acción-recompensa</li> <li>• Datos no etiquetados</li> <li>• Las acciones maximisan las recompensas</li> <li>• Algoritmos para robots</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programación dinamica</li> <li>• Q-learning</li> <li>• SARSA (state-action-reward-state'-action')</li> <li>• Sistema Maja</li> <li>• Teaching-Box</li> </ul>

(Rahul C. D., 2015)

Las RNA se aplican ampliamente en la investigación porque pueden modelar sistemas altamente no lineales en los que la relación entre las variables es desconocida o muy compleja. La estructura general (Figura 1) de una RNA está formada por una capa de entrada (Input layer), una o más capas ocultas (Hidden layer) y la capa de salida (Output layer). El número de neuronas depende de la complejidad del sistema estudiado (Wang, L., *et al*, 2015).



**Figura 1.** Arquitectura de un modelo de Red Neuronal Artificial *Back-propagation*. Las neuronas en la capa de entrada reciben los datos y los transfieren a las neuronas en la capa oculta a través de enlaces ponderados, donde los datos se procesan matemáticamente para proporcionar después la salida de la red. (Imagen de autora propia).

Existe en ocasiones confusión entre los modelos de RNA y modelos estadísticos por lo que es importante tener en claro las diferencias entre ellos. La estadística clásica nos ofrece los modelos de regresión logística, las variables entran de manera aditiva y lineal al modelo, los coeficientes de regresión deben determinarse. Otro método estadístico son los árboles de decisión, se deben de elegir las variables en las que se realiza una división, si son variables cuantitativas se eligen los valores en los que se realiza la división. En cambio Las redes neuronales tienen parámetros libres que pueden ser transformados por la función utilizada para predecir. El establecimiento de los límites de similitud entre el error de entrenamiento y el de prueba, se minimizan tomando en



cuenta que un modelo mientras mas complejo y mas variables de entrada necesita, mas datos requiere para su entrenamiento, ya que se puede caer en la adaptación de los datos (Rahul C. D., 2015; Bradley J. E., et al, 2017).

Se pueden presentar algunas similitudes entre las RNA y la regresión logística pero también existen diversas diferencias (Tabla 5), la mas importante es que la RNA permite establecer relaciones no lineales complejas entre las variables predictoras y el resultado, y no están basadas en la probabilidad necesitando un mayor numero de parámetros para predecir el resultado (Tu, J. V.,1996; Bradley J. E., et al, 2017).

**Tabla 5.** Características particulares de una RNA y técnicas estadísticas de regresión

<b>Red Neuronal Artificial (RNA)</b>	<b>Tecnica Estadistica de regresión</b>
<b>Características</b>	<b>Características</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de relaciones no lineales entre variables dependiente e independiente</li> <li>• Modelos complejos</li> <li>• No requiere supuestos de distribución como la normalidad</li> <li>• Desventaja tener una "caja negra" que no permite obtener información sobre un problema</li> <li>• Ajuste del error por el metodo de maxima verosimilitud</li> <li>• Detecta interacciones de manera implícita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelos simples</li> <li>• Análisis de relaciones lineales entre variables</li> <li>• Requieren modelos adicionales para análisis no lineal</li> <li>• Requiere supuestos de distribución</li> <li>• Se pueden eliminar de forma secuencia las variables que no permiten el ajuste del modelo</li> <li>• Permite realizar prueba de hipótesis en asociación univariada y multivariada entre cada variable explicativa y el resultado</li> <li>• Ajuste del error por mínimos cuadrados</li> <li>• Son explicativas</li> <li>• Se deben modelar probar las interacciones</li> </ul>

(Tu, J. V.,1996; Rahul C. D., 2015; Bradley J. E., et al, 2017)

El desarrollador de una RNA debe identificar primero las variables que podrían ser potencialmente importantes para la predicción de un resultado, en cuanto a que un desarrollador de modelos de regresión lineal requiere de una formación estadística para

el manejo de las variables, como es conocer sobre regresión de pasos hacia atrás y hacia adelante, p-values, ODDS ratios, multicolinealidad, entre otros (Tu, J. V.,1996).

Existe un modelo de RNA de estimación de perforación intestinal en neonatos asociada a ECN, en el que encontramos una serie de factores prenatales y neonatales involucrados en el desarrollo de la patología, este modelo a pesar de tener una  $R^2=0.98029$  solo ayuda a predecir los neonatos con ECN y perforación temprana al nacimiento (Irlles C., et al, 2018).

## **2. Materiales y Métodos.**

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo cohorte longitudinal a partir de datos de expedientes clínicos que forman parte del proyecto 2017-2-65 dentro del INPerIER.

### **2.1. Población de estudio.**

Neonatos prematuros de 25-35 semanas de gestación (se delimitó usando la media de los neonatos que se encontraban en la base de datos existente para el modelo neuronal).

Se utilizaron los criterios de Bell (Bell Martin J., *et al*, 1978) para definir los estadios que conforman cada grupo de estudio quedando: grupo control: Neonatos prematuros con otras patologías que no cursaron con ECN ni perforación, grupo de ECN: Estadio II, y grupo de ECN con perforación: Estadio IIIB. En los tres grupos se descartaron las cromosomopatías y defectos congénitos.

### **2.2. Recolección de datos clínicos y de laboratorio.**

Se recolectó información de 79 expedientes clínicos de niños nacidos entre el 2015-2018, para los cuales se buscaron factores de riesgo al día 0, 3 y 7 de vida (variables). De estos neonatos se corrió el modelo matemático con solo 63 neonatos con datos completos del día 0, 3 y 7 de vida (22 neonatos controles, 20 con ECN y 21 ECN-P). Posteriormente se proporcionaron nuevos datos completando una base de 142 neonatos, de los cuales se tomaron en cuenta los neonatos que contaban con datos completos al día 0, 3 y 7 de vida para realizar el análisis estadístico, quedando así 32 neonatos control, 22 de ECN y 19 ECN-P.

Se realizó un análisis estadístico de cada variable y comparación entre grupos de estudio complementando con los resultados obtenidos en el primer modelo matemático con el que se contaba ya en el INPerIER.

Los factores de riesgo asociados que se buscaron son: inducción de madurez pulmonar, alimentación, ayuno, gasometría (pH, HCO<sub>3</sub>, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, diferencia de bases (DB)), biometría hemática (hematocrito, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, hemoglobina e IBN), bloqueadores de bomba de H<sub>2</sub>, esteroides, hipotensión, PCA y tratamiento, tensión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, transfusiones de concentrado eritrocitario, antibióticos, persistencia del conducto arterioso, eventos de hipotensión, aminos y esteroides, dando como total 70 variables recopiladas.

### **2.3. Análisis estadístico.**

Los datos numéricos se analizaron mediante una prueba de varianza (ANOVA-1V) utilizando una prueba Post hoc de Tukey en SPSS versión 22 (IBM, Armonk, NY, USA), también se realizó un análisis de normalidad por Kolmogorov-Smirnov para saber si se podía realizar un análisis de la varianza múltiple. Se compararon las medias (más el error estándar de la media, SEM), el mínimo y máximo de las variables. Mientras que para variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrada de Pearson con corrección de Phi y V de Cramer. Las gráficas fueron exportadas de GraphPad Prism versión 7.

### **2.4. Desarrollo de modelo predictivo basado en redes neuronales artificiales.**

Para elegir cada una de las variables integradas a la RNA se realizó el análisis estadístico de todas las variables consideradas como posibles factores de riesgo, considerando los factores reportados en la literatura y variables que en la práctica diaria los clínicos consideran importantes en el diagnóstico y pueden estar involucradas. A partir de estos análisis y en reuniones en conjunto con los médicos neonatólogos de UCIN del INPerIER se seleccionaron las 26 variables de entrada del modelo.

Se utilizó un modelo de redes neuronales artificiales (*machine learning*) que aprendió de las variables clínicas y de laboratorio de los días 0 y 3 (entradas del modelo) para

predecir las variables de desenlace que son 0 = No desarrollo de ECN o Control, 1 = desarrollo de ECN y 2 = ECN con perforación (salida del modelo) a partir de la base de datos con 63 neonatos (Control=22, ECN=20 y ECN-P=21). El modelo de *Back-propagation* utiliza un algoritmo de aprendizaje de Levenberg-Marquardt que permite integrar la información con un tiempo de predicción muy corto. Para programar los algoritmos se utilizó MATLAB con Neural Network toolbox. Además se obtuvo la importancia relativa de los factores que tienen mayor relevancia para la predicción de la enfermedad.

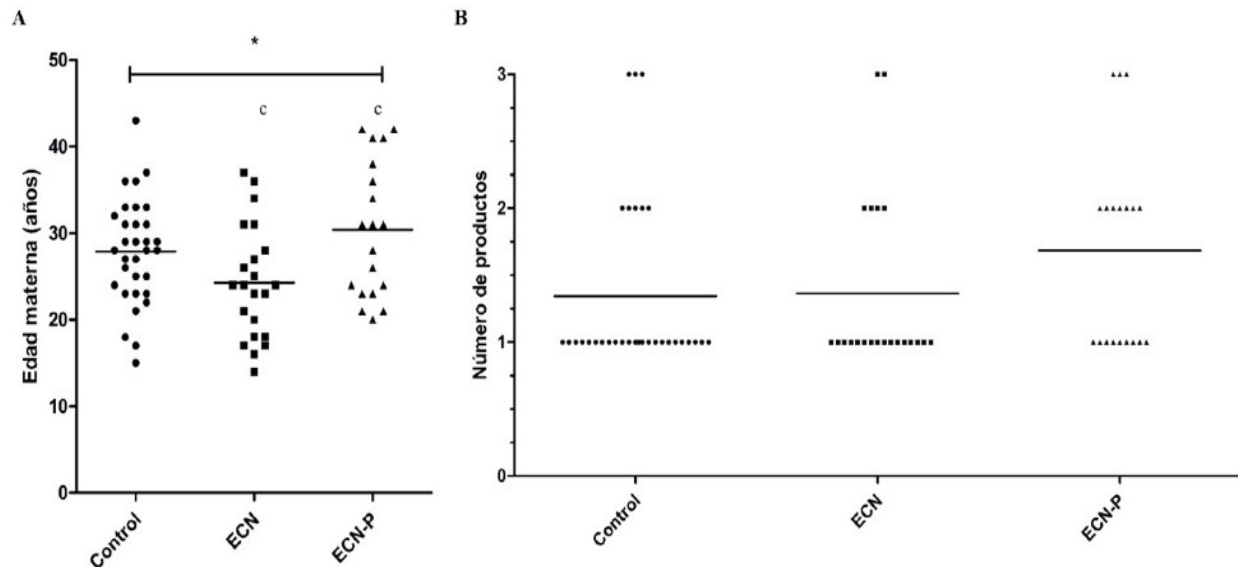
## 3. Resultados

### 3.1. Factores de riesgo maternos

#### 3.1.2. Características de la población materna de estudio

Para cada grupo de estudio se cuenta con datos completos tanto del neonato como de la madre, por lo que se tiene el mismo número de integrantes de madres (control=32, ECN=22 y ECN-P=19). Al ser el INPerIER un hospital que atiende a madres con embarazos de alto riesgo se tomaron en cuenta las características maternas, sus patologías y medicamentos de administración durante la gestación.

Las características de la población materna con la que se trabajó presentan un intervalo de edad de 15 a 43 años (Fig.2A). El grupo control tiene una media de  $27.9 \pm 1.1$ , ECN de  $24.2 \pm 1.4$  y ECN-P de  $30.4 \pm 1.8$  años de edad. Se encontró significancia con una  $*P=0.017$ , el estudio Post hoc indica significancia entre los grupos (c) ECN y ECN-P con una  $P=0.013$ , siendo este último grupo el que tiene madres de mayor edad. Esta variable se seleccionó como entrada del modelo de RNA. El número de productos en el embarazo hace referencia a un embarazo unifetal o multifetal, tomando un rango de 1 a 3 productos; no se encontró significancia con una  $P=0.7806$ , el grupo control tiene una media de  $1.3 \pm 0.1$ , ECN de  $1.4 \pm 0.1$  y ECN-P de  $1.7 \pm 0.2$  (Fig.2B).

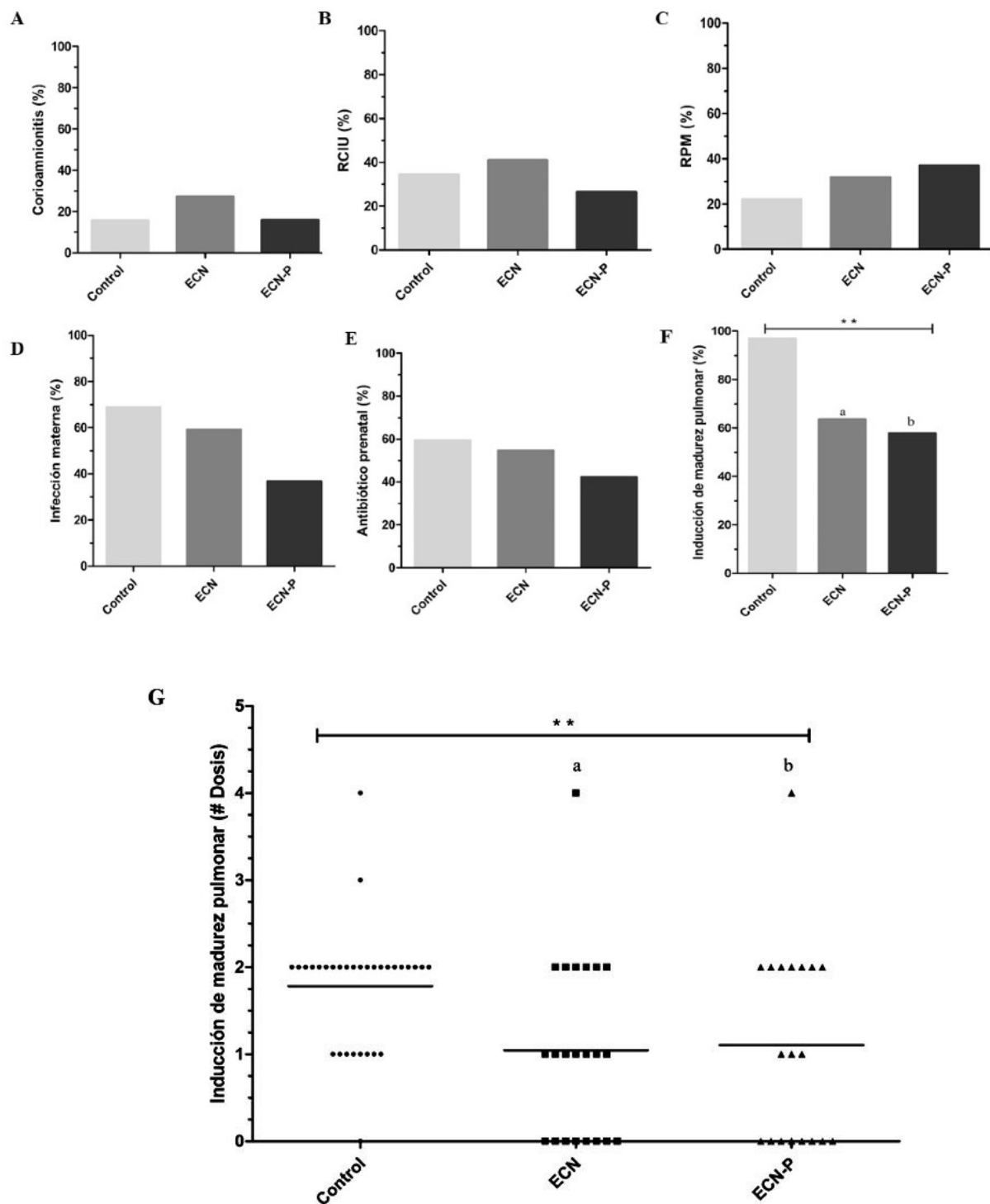


**Figura 2.** Características de la población materna.

(A) Edad materna y (B) Numero de productos, \*  $P < 0.05$ , (c) diferencia entre grupos: ECN y ECN-P.

### 3.1.3. Patologías maternas y medicamentos prenatales

El análisis estadístico de las patologías maternas preparto que se tomaron en cuenta no indicó significancia estadística (Fig. 3). (A) Corioamnionitis tiene una Chi-cuadrada=1.331 y  $P=0.514$ , (B) RCIU Chi-cuadrada=0.965 y  $P=0.617$ , (C) RPM Chi-cuadrada=1.446 y  $P=0.485$ , (D) Infección materna Chi-cuadrada= 4.999 y  $P=0.082$  y (E) Antibiótico prenatal Chi-cuadrada= 1.445 y  $P=0.486$ . (F) Inducción de madurez pulmonar Chi-cuadrada= 13.154 y  $**P=0.001$  (G) Dosis de medicamento de inducción pulmonar presenta significancia con una  $**P=0.009$ , la prueba Post hoc indica diferencia entre (a) Control y ECN con una  $P=0.019$  y (b) Control y ECN-P con una  $P=0.047$ .



**Figura 3.** Patologías maternas y medicamentos prenatales.

(A) Corioamnionitis, (B) RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino, (C) RPM: Ruptura Prematura de Membranas, (D) Infección Materna, (E) Antibiótico Prenatal, (F) Inducción de madurez pulmonar y (G) Dosis de medicamento de Inducción de madurez pulmonar; (a) diferencia entre Control y ECN, (b) diferencia entre Control y ECN-P., \*\* P< 0.005.



## 3.2. Factores de riesgo neonatales.

### 3.2.1 Características de la población neonatal de estudio.

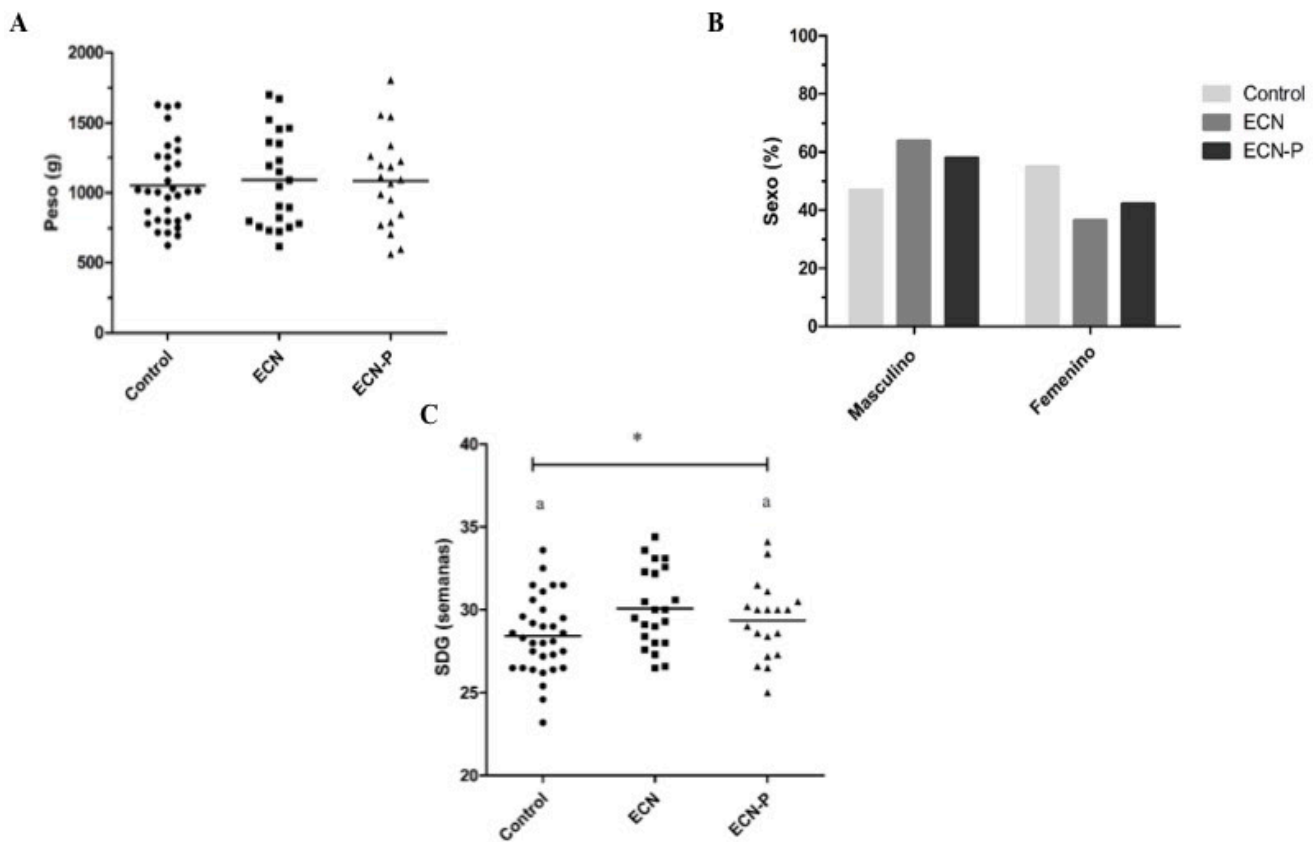
Los neonatos que desarrollan ECN y ECN-P, son prematuros y de muy bajo peso al nacimiento. La OMS clasifica a los prematuros en tres niveles (Tabla 4) según su peso y las semanas de gestación (SDG).

**Tabla 6.** Clasificación para neonatos prematuros por SDG

Clasificación	Semanas de gestación (SDG)	Peso aproximado
<b>Prematuros extremos (RN inmaduro )</b>	<28	500g a 1000g
<b>Muy prematuros</b>	28 a 32	1000 a 1500
<b>Prematuros moderados a tardíos</b>	32 a 37	1500 a 2500

(OMS, 2018; López S. J., et.al., 2016)

Las características que presentan los neonatos de la base de datos se observan en la figura 4: (A) Tienen un intervalo de peso al nacimiento de 560 g a 1805 g con una  $P=0.113$ , el grupo control tienen una media de  $1053 \pm 51.4$  g, ECN de  $1091 \pm 336.5$  g y ECN-P de  $1083 \pm 76.8$  g. El peso es una variable importante reportada en la literatura por lo que se decidió fuera una entrada del modelo de RNA aunque no presentara significancia estadística. (B) El sexo de los neonatos tiene una Chi-cuadrada= $1.578$  y  $P=0.454$ , aunque no hay significancia se puede observar que hay más neonatos masculinos en ECN y ECN-P con un 63.6 % y 57.9 % respectivamente , esta variable se descartó. (C) Si hay significancia en las SDG con una  $*P=0.037$  y un intervalo de 25 a 34.4 SDG, el grupo control tienen una media de  $28.4 \pm 0.4$  SDG, ECN de  $30.1 \pm 0.5$  SDG y ECN-P  $29.4 \pm 0.5$  SDG, al tener una población de neonatos prematuros extremos a moderados la variable fue incluida.

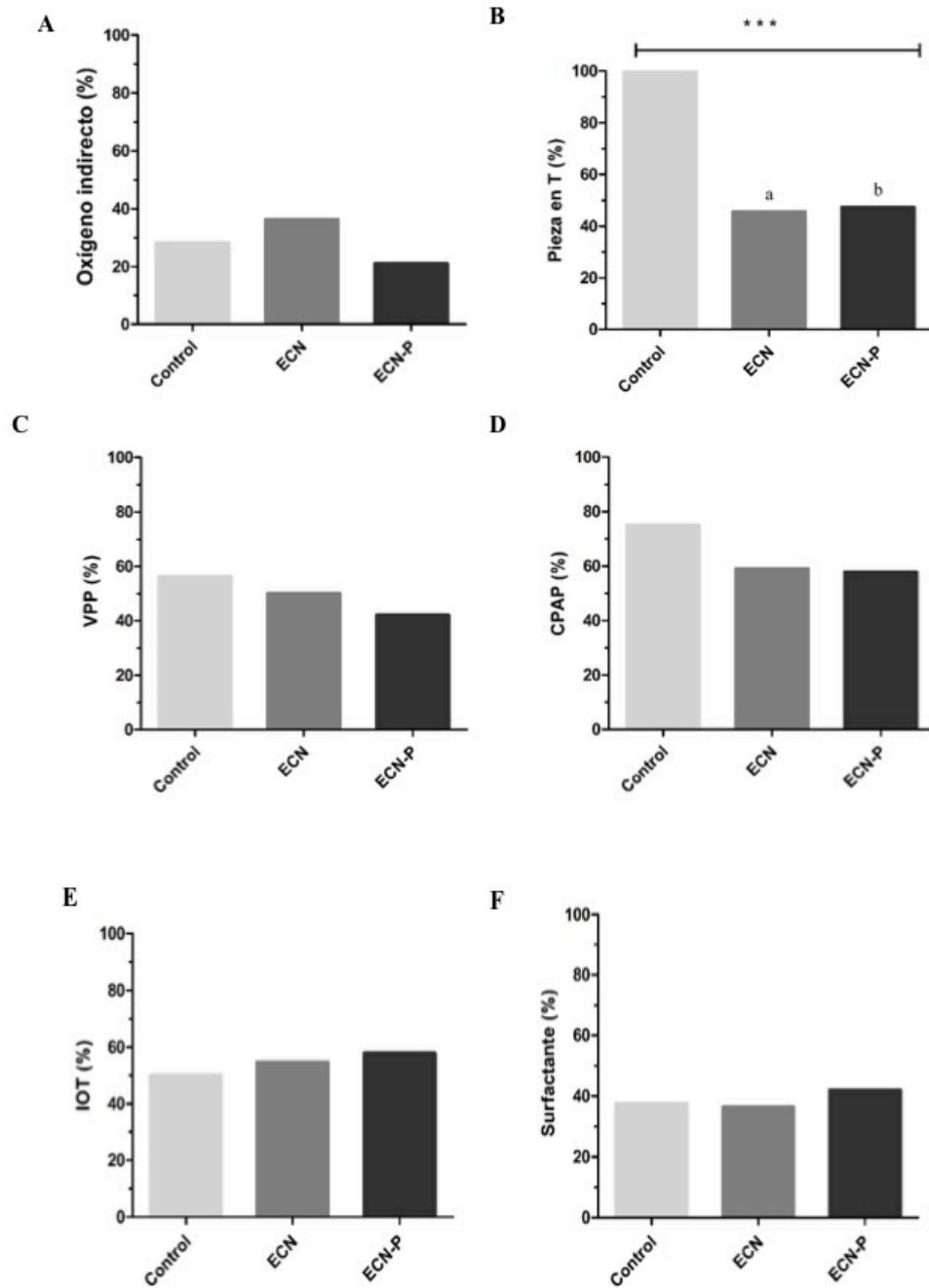


**Figura 4.** Características de la población neonatal.

(A) Peso al nacimiento, (B) Sexo del neonato, (C) SDG: Semanas de Gestación, (a) diferencia entre Control y ECN-P, \* $P < 0.05$ .

### 3.2.2. Reanimación al nacimiento.

La reanimación al nacimiento (Fig. 5) incluye (A) Oxígeno indirecto el cual no presenta significancia con una  $P = 0.555$  y con mayor porcentaje el grupo de ECN con un 36.4 %, mientras el grupo Control y ECN-P presentan un 28.1 % y 21.1 % respectivamente. (B) Pieza en T presenta significancia con una  $**P = 0.00$ , al tener un 100% en los neonatos control de la base la prueba Pos hoc indica diferencias (a) entre Control y ECN y (b) entre Control y ECN-P. Por otra parte, no se encontró significancia para: (C) VPP con una Chi-cuadrada=0.960 y  $P = 0.619$ , (D) CPAP con una Chi-cuadrada=2.170 y  $P = 0.338$ , (E) IOT con una Chi-cuadrada=0.315 y  $P = 0.854$  y (F) Surfactante con Chi-cuadrada= 0.160 y  $P = 0.923$ .

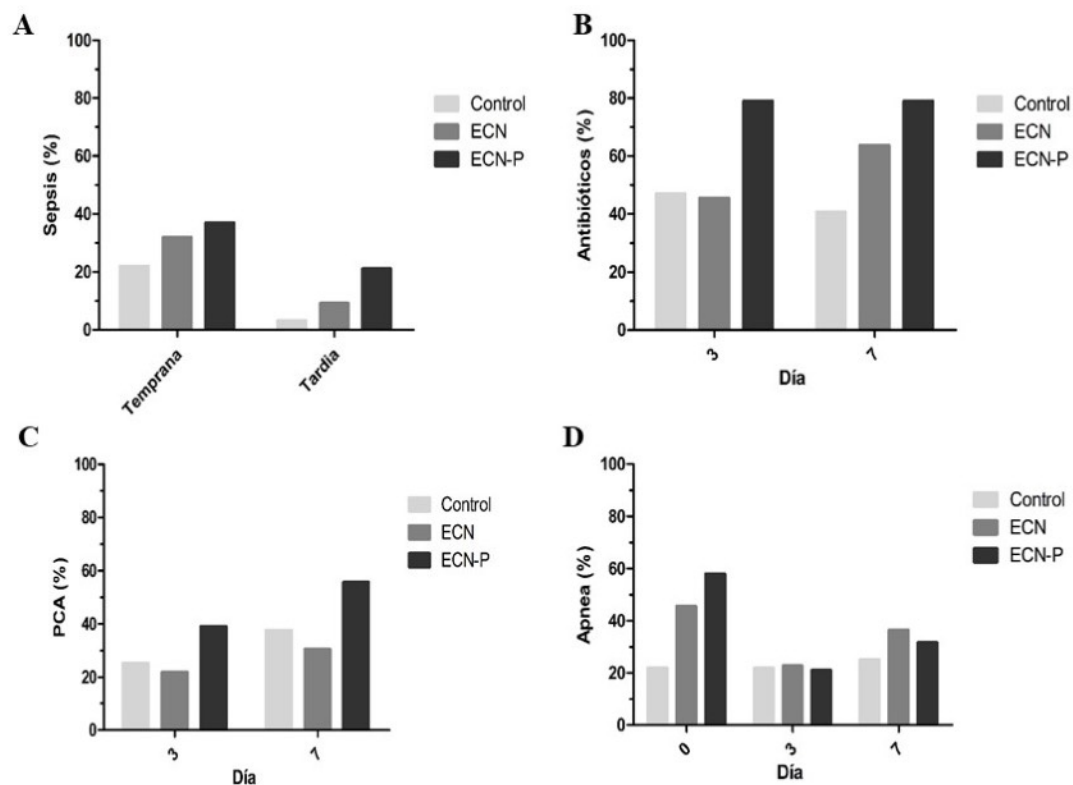


**Figura 5.** Reanimación al nacimiento.

(A) Oxígeno Indirecto, (B) Pieza en T, (C) VPP: Ventilación con presión positiva, (D) CPAP: presión positiva continua en las vía aérea, (E) IOT: Intubación orotraqueal y (F) Surfactante, \*\*\*P<0.0001.

### 3.2.3. Patologías neonatales.

Las patologías neonatales (Fig. 6) que se contemplaron para el análisis son: (A) Porcentaje de sepsis neonatal temprana y tardía sin encontrar significancia con una  $P=0.083$ . Al no poder realizarse un análisis estadístico múltiple se compararon los porcentajes de los días por separado, por lo que no se marcaron las significancias en los gráficos de la figura. (B) El porcentaje de neonatos que reciben antibióticos al día 3 presenta significancia entre grupos con una Chi-cuadrada=6.06 y  $*P=0.048$ , al día 7 también hay significancia con una Chi-cuadrada= 7.646 y  $*P=0.022$ , marcando una diferencia entre Control y ECN-P en ambos días. (C) PCA no presenta diferencia en ambos días, día 3 con un Chi-cuadrada=1.186 y  $P=0.553$ , día 7 Chi-cuadrada=1.962 y  $P=0.375$ . (D) Apnea al día 0 o al nacimiento tiene una Chi-cuadrada= 7.213 y  $*P=0.027$ , la diferencia significativa es entre el grupo Control y ECN-P, al día 3 y 7 no hay diferencia significativa entre grupos con una Chi-cuadrada=0.017,  $P=0.992$  y una Chi-cuadrada=0.825 y  $P=0.662$ , respectivamente.



**Figura 6.** Patologías neonatales. (A) Sepsis, (B) Antibióticos, (C) PCA: persistencia del conducto arterioso y (D) Apnea.

### 3.2.4. Gasometría.

Los analitos gasométricos son un factor importante en el diagnóstico de ECN ya que ayudan a detectar acidosis en el neonato, existen valores normales en neonatos que ayudan al diagnóstico (Tabla 7).

**Tabla 7.** Valores gasométricos normales en neonatos del INPerIER.

<b>Analito</b>	<b>Arterial</b>	<b>Capilar</b>	<b>*Venoso</b>
<b>pH</b>	7.35-7.45	7.35-7.45	7.32-7.42
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	35-45	35-45	38-52
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	70-100	60-80	24-48
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	19-25	19-25	19-25
<b>O<sub>2</sub> saturación (%)</b>	90-95	90-95	40-70
<b>Exceso de bases (mEq/L)</b>	-5 a +5	-5 a +5	-5 a +5

\*La gasometría venosa es la que se utiliza frecuentemente y la tomada para el análisis estadístico (Alpos G. y Sanchez L. G. M., 2011)

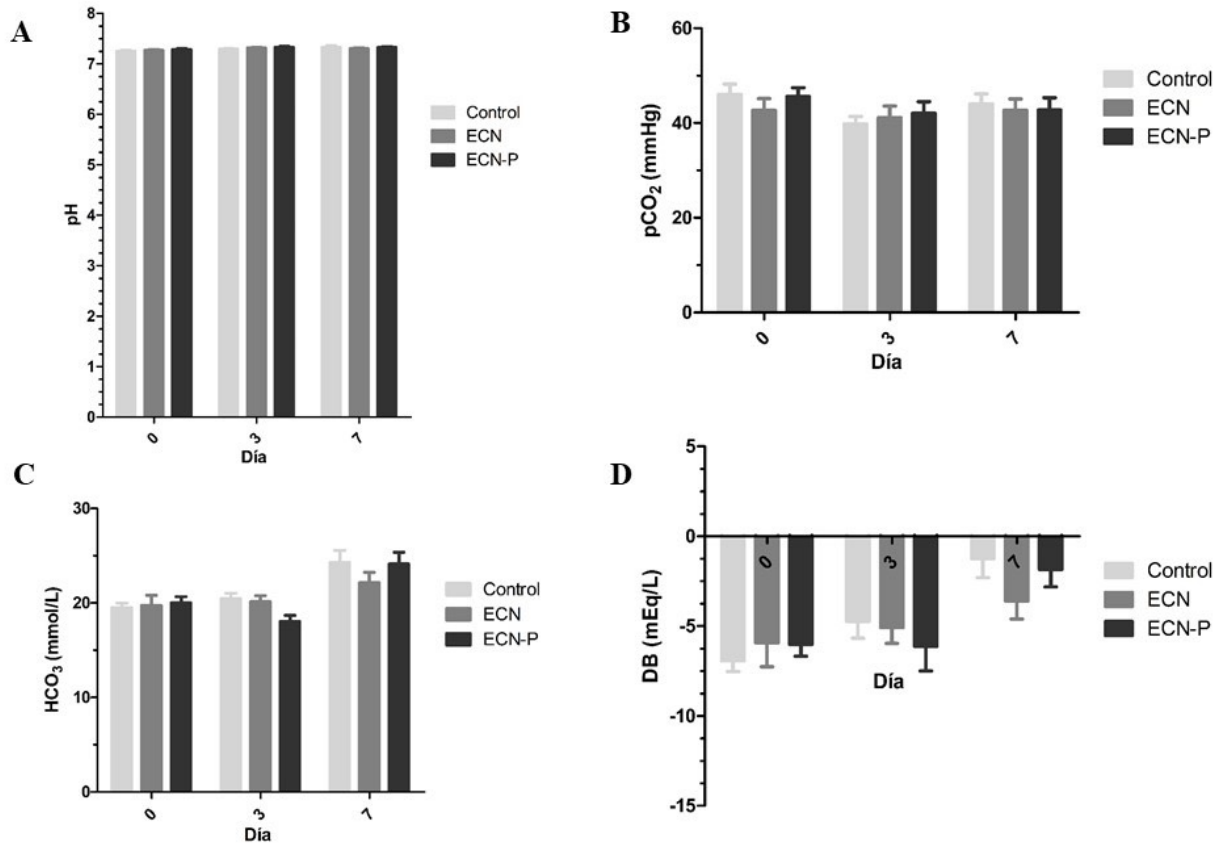
Los datos gasométricos recopilados al ser de neonatos prematuros con diferente evolución clínica no pasaron el test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) por lo que se decidió reportar el mínimo, el máximo, la media y el error estándar de la media (Tabla 8), así como colocar los gráficos para mostrar el comportamiento de manera visual.

**Tabla 8.** Datos estadísticos de las gasometrías tomadas el día de nacimiento, 3 y 7 de vida.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm$ error estándar de la media	Kolmogorov-Smirnov (P value)
pH Nac.	7.010	7.45	7.26 $\pm$ 0.01	0.200*
pH día 3	7.028	7.52	7.30 $\pm$ 0.009	0.016
pH día 7	6.6	7.69	7.317 $\pm$ 0.0144	0.000
pCO <sub>2</sub> Nac.	22.3	72.1	44.893 $\pm$ 1.3234	0.200*
pCO <sub>2</sub> día 3	8.7	78.8	40.7922 $\pm$ 1.184	0.200*
pCO <sub>2</sub> día 7	27.1	76.7	43.307 $\pm$ 1.3405	0.046
HCO <sub>3</sub> Nac.	12.6	34.5	19.84 $\pm$ 0.3876	0.200*
HCO <sub>3</sub> día 3	12.2	31.0	19.732 $\pm$ 0.3718	0.200*
HCO <sub>3</sub> día 7	4.5	43.5	23.6 $\pm$ 0.7256	0.039
DB Nac.	-23.4	7.9	-6.389 $\pm$ 0.5099	0.017
DB día 3	-14.9	15.5	-5.201 $\pm$ 0.6022	0.000
DB día 7	-12.2	23.3	-2.11 $\pm$ 0.6167	0.200*

Nac.: nacimiento, \*P>0.05 indica que los datos tienen una distribución normal.

Los gráficos de la figura 7 nos permiten observar los cambios en los datos gasométricos en los diferentes tiempos. Se puede decir que no existen cambios notorios en los tres días en cuanto al (A) pH al igual que en pCO<sub>2</sub> (B), sin embargo se muestra una tendencia de aumento de HCO<sub>3</sub> al día 7 (C). En cuanto a DB (D) podemos notar que el día de nacimiento o cero junto con el día 3 este valor se encuentra debajo del valor normal, con una media de  $-6.4 \pm 0.5$  y  $-5.2 \pm 0.6$ , respectivamente.



**Figura 7.** Valores de gases en sangre venosa al día 0, 3 y 7 de vida. (A) pH, (B) pCO<sub>2</sub>, (C) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y (D) DB: déficit de bases.

### 3.2.5. Biometría hemática.

**Tabla 9.** Biometría hemática valores normales en neonatos del INPerIER.

Biometría Hemática (valores del INPer)	Valor de referencia*
Hematocrito (%)	45.0 - 64.0
Hemoglobina (g/dL)	14.5 - 22.5
Leucocitos (miles/mm <sup>3</sup> )	8.0 - 30.0
Neutrófilos (miles/mm <sup>3</sup> )	2.2 - 4.8
Plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	100 - 470

\* Valores tomados del laboratorio del INPerIER.

Al igual que los datos gasométricos, los elementos que se tomaron de la biometría hemática no pasaron el test de normalidad, por lo que se reportar el mínimo, el máximo, la media y el error estándar de la media (Tabla 10), así como los gráficos para dar a conocer un panorama general de manera visual.

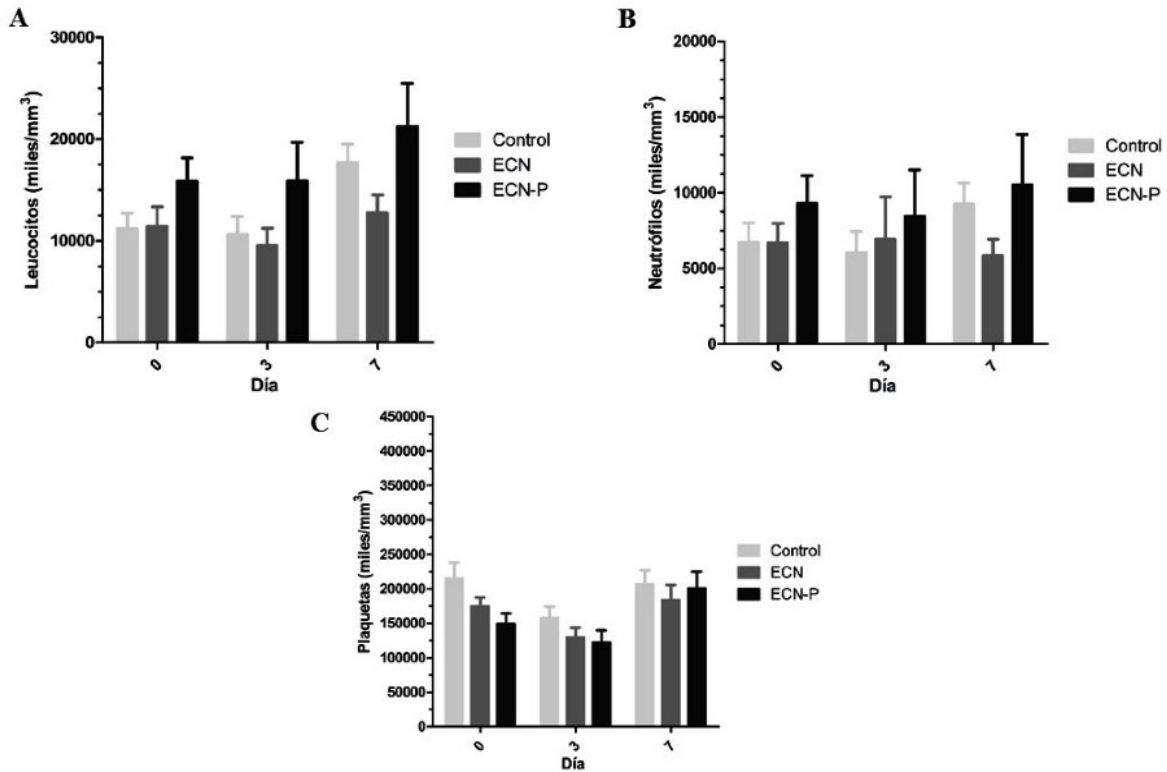
**Tabla 10.** Datos estadísticos de los elementos tomados de la biometría hemática al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida.

Variable	Mínimo	Máximo	Media $\pm$ error estándar de la media	Kolmogorov-Smirnov (*P value)
Leucocitos Nac.	2800	40600	12485.89 $\pm$ 1073.058	*0.000
Leucocitos día 3	1400	73500	11672.19 $\pm$ 1368.314	*0.000
Leucocitos día 7	3400	68500	17147.95 $\pm$ 1471.81	*0.000
Neutrófilos Nac.	1300	32100	7385.12 $\pm$ 825.497	*0.000
Neutrófilos día 3	400	63300	6926.04 $\pm$ 1304.765	*0.000
Neutrófilos día 7	200	57400	8554.74 $\pm$ 1114.634	*0.000
Plaquetas Nac.	12200	731000	185879.45 $\pm$ 11789.168	*0.003
Plaquetas día 3	11900	402000	139943.84 $\pm$ 9660.124	*0.080
Plaquetas día 7	11200	471000	198331.51 $\pm$ 12578.953	*0.006

\*Los datos con una  $P < 0.05$  no son normales.

Los gráficos de la figura 8 nos muestran los elementos tomados de la biometría hemática a través del tiempo. (A) Se ve una tendencia al aumento de leucocitos y (B) neutrófilos al paso de los días, sobre todo en el grupo ECN-P. (C) En cuanto a las plaquetas tienen una tendencia a bajar y subir al paso del tiempo, pero los días 0 y 7 el grupo de ECN-P son los que tienen menor cantidad de plaquetas en sangre.





**Figura 8.** Elementos de la Biometría hemática tomados al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida (A) Leucocitos, (B) Neutrófilos y (C) Plaquetas.

### 3.2.6. Alimentación

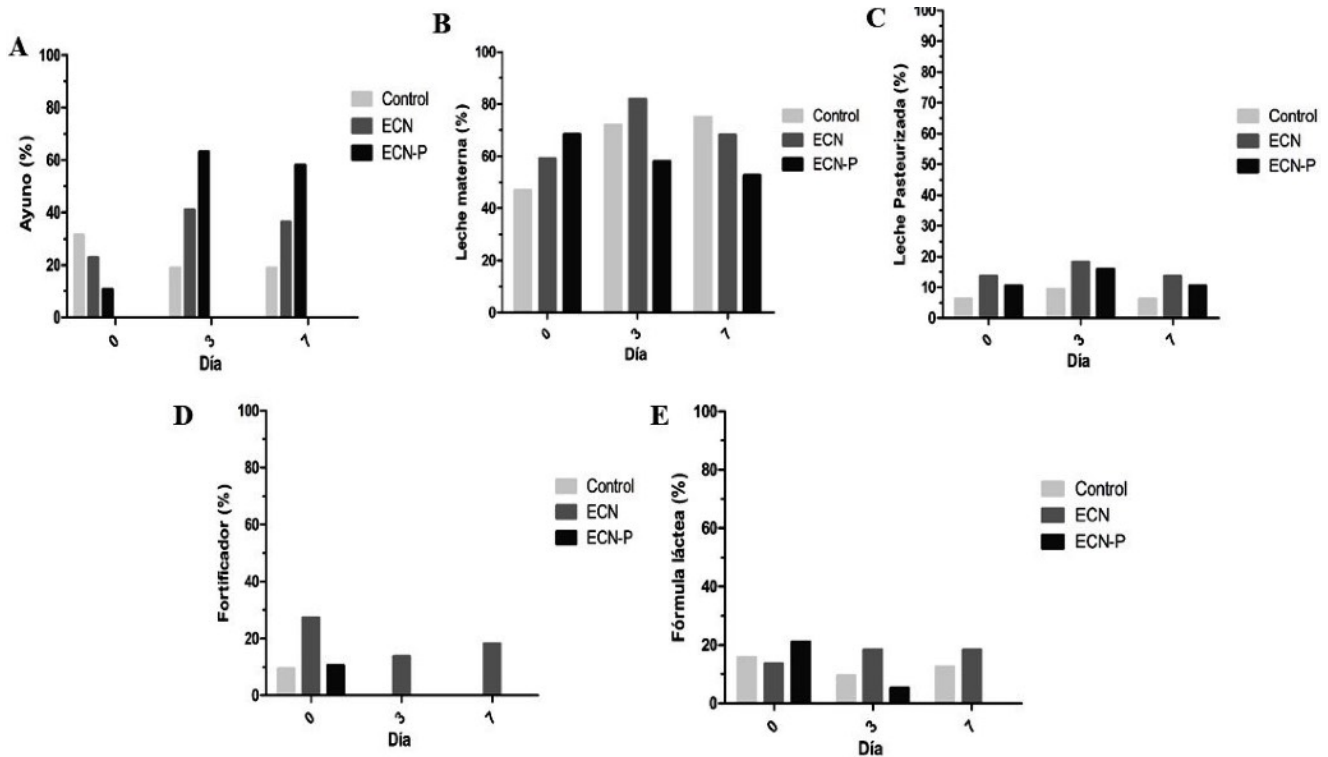
Los datos se analizaron por separado mediante Chi-cuadrada de Pearson debido a que no se pudieron analizar los datos cualitativos a través del tiempo, el estudio nos muestra un panorama general de cómo se mueve cada variable por separado (Tabla 11).

La alimentación es uno de los factores de riesgo (Fig.9) de mayor importancia en la literatura. (A) Los neonatos que pasan más tiempo en ayuno al día 3 y 7 de vida son los de ECN-P. (B) Mas del 40% de los neonatos de cada grupo recibe leche materna en los tres días seleccionados, solo se muestra una ligera disminución al día 3 y 7 de vida en el grupo de ECN-P. (C) Todos los grupos reciben una baja cantidad de leche materna pasteurizada.

**Tabla 11.** Datos estadísticos de la alimentación al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida

Variable	CONTROL		ECN		ECN-P		Chi-cuadrado de Person	P
	No (%)	Si (%)	No (%)	Si (%)	No (%)	Si (%)		
LM Nac.	56.3	43.8	40.9	59.1	31.6	68.4	3.164	0.206
LM día 3	28.1	71.9	18.2	81.8	42.1	57.9	2.859	0.239
LM día 7	25.0	75.0	31.8	68.2	47.4	52.6	2.719	0.257
LP Nac.	93.8	6.3	86.4	13.6	89.5	10.5	0.846	0.655
LP día 3	90.6	9.4	81.8	18.2	84.2	15.8	0.950	0.622
LP día 7	93.8	6.3	86.4	13.6	89.5	10.5	0.846	0.655
LF Nac.	84.4	15.6	86.4	13.6	78.9	21.1	0.436	0.804
LF día 3	90.6	9.4	81.8	18.2	94.7	5.3	1.890	0.389
LF día 7	87.5	12.5	81.8	18.2	100.0	0.0	3.593	0.166
Ayuno día 3	75.0	25.0	59.1	40.9	36.8	63.2	7.268	0.026*
Ayuno día 7	78.1	21.9	63.6	36.4	42.1	57.9	6.753	0.034*
Fortificador Nac.	90.6	9.4	72.7	27.3	89.5	10.5	3.677	0.159
Fortificador día 3	100.0	0.0	86.4	13.6	100.0	0.0	7.253	0.027*
Fortificador día 7	100.0	0.0	81.8	18.2	100.0	0.0	9.810	0.007**

\*P < 0.05, \*\*P < 0.005.

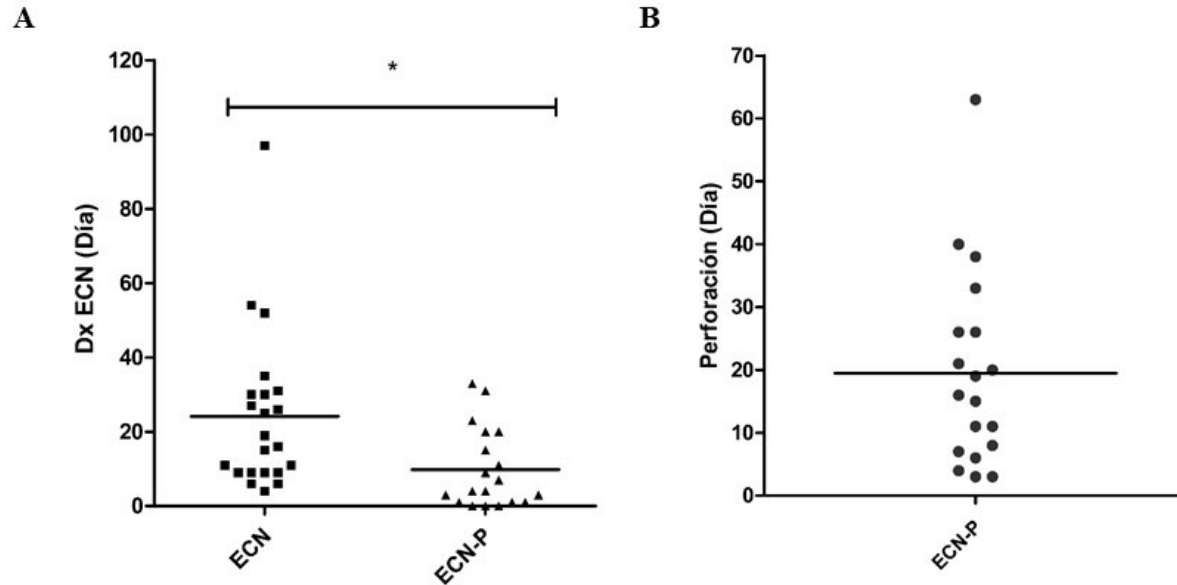


**Figura 9.** Variables de alimentación al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida.

Porcentaje de neonatos en (A) ayuno, con (B) Leche materna, (C) Leche materna pasteurizada, (D) fortificado y (E) fórmula láctea.

### 3.2.7. Diagnóstico de ECN y Perforación por ECN.

El día de Dx de ECN es una variable de importancia al verse en estudios anteriores la existencia de dos periodos de desarrollo de la enfermedad diferentes (Fig. 10). El Dx de ECN en el grupo de neonatos que solo desarrollan (A) ECN se realiza entre 4 y 97 días de vida con una media de  $24.14 \pm 4.588$  días, mientras que el grupo de neonatos que perforan son diagnosticados entre 0 y 33 días de vida, con una media de  $9.789 \pm 2.47$  días, presenta significancia con una  $P=0.040$ . (B) Los neonatos que perforan tienen un intervalo de Dx de los 3 a 63 días, con una media de  $19.47 \pm 3.569$  días.



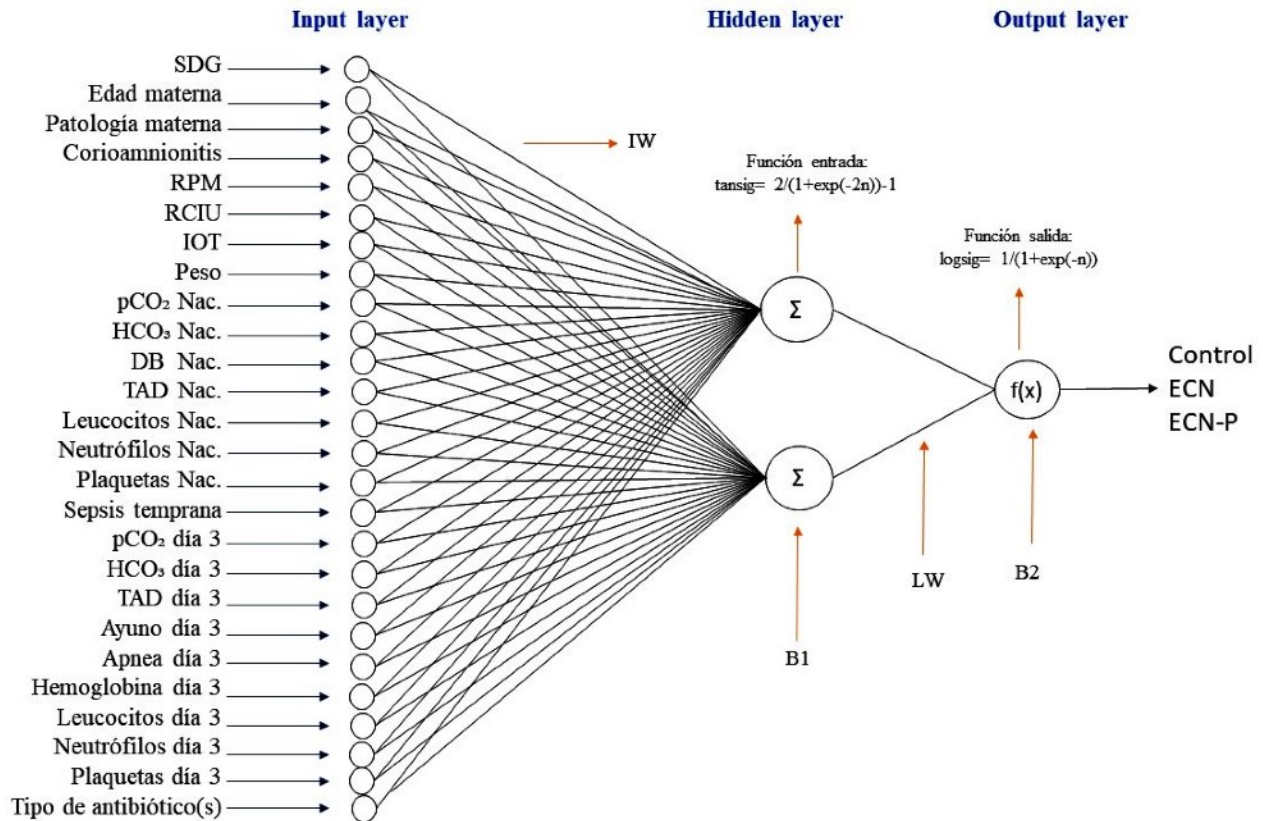
**Figura 10.** Día de diagnóstico de ECN y Perforación por ECN.

(A) Día de Dx (diagnóstico) de ECN y (B) día de diagnóstico de perforación por ECN.

\*P < 0.05

### 3.3. Modelo de Red Neuronal Artificial

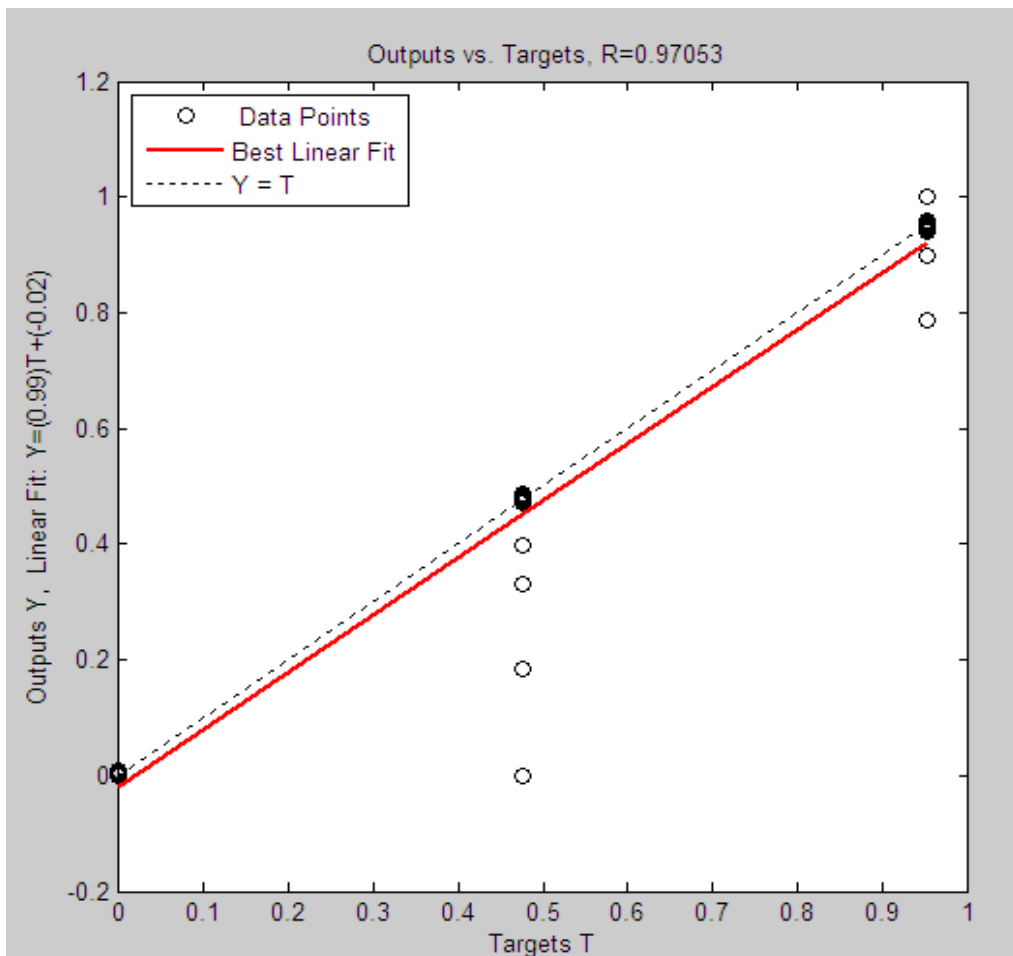
La finalidad de realizar una estadística previa antes del desarrollo del modelo de RNA, fue elegir los factores de riesgo que tuvieran significancia o una tendencia, para que con ellos aprendiera el modelo. Se eligieron 26 variables de las 70 recopiladas que cubren la etapa prenatal, el nacimiento y los días 3 y 7 de vida del neonato, estas forman parte de la capa de entrada (Input layer), para después poder predecir en la capa de salida (Output layer) si es Control o No ECN, ECN y ECN-P. El modelo se probó con una neurona y después con dos siendo estas últimas las que dieron mejores predicciones. La arquitectura del modelo fue 26-2-1 (26 variables de entrada, 2 neuronas en la capa oculta y 1 variable de salida, la predicción del diagnóstico), con el uso de las funciones matemáticas TANSIG y LOGSIG.



**Figura 11.** Arquitectura del Modelo de RNA para NEC y NEC-P  
 RNA con 26 variables de entrada, pesos de coeficientes (IW), capa oculta con 2 neuronas y la función de entrada TANSIG (Hidden layer), exponencial de la neurona (B1), valores de cada neurona (LW), capa de salida (Output layer) que da la predicción con la función LOGSIG, exponencial de la capa de salida (B2).

### 3.3.1. Regresión lineal

EL modelo entrena con el 80% de los datos y el otro 20% se usó para realizar la validación estadística del modelo, obteniendo una regresión lineal con un coeficiente de correlación de  $R^2= 0.9705$  (Fig. 12).



**Figura 12.** Regresión lineal.

Obtenida al contrastar los Targets (datos experimentales en el eje X) contra los Outputs (datos estimados en el eje Y) de la base de datos. Ecuación de la recta:  $Y = 0.9899 (\text{Target}) + (-0.0203)$ .

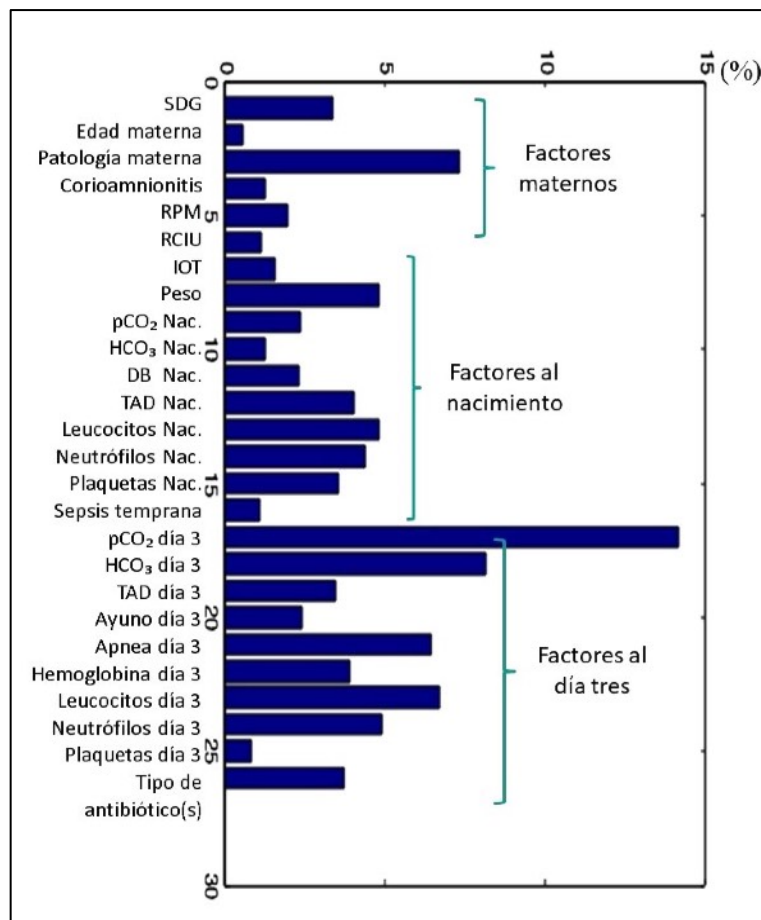
Se realizó la prueba intercepto-pendiente, para comparar los datos experimentales contra los datos simulados, donde el intercepto superior e inferior se acercan a cero y la pendiente superior e inferior se acercan a 1, indicándonos que los datos usados en el modelo son adecuados y confiables (Tabla 12).

**Tabla 12.** Prueba intercepto-pendiente.

	Intercepto	Pendiente
<b>Superior</b>	0.0440	1.0935
<b>Inferior</b>	-0.0847	0.8864

### 3.3.2. Análisis de sensibilidad

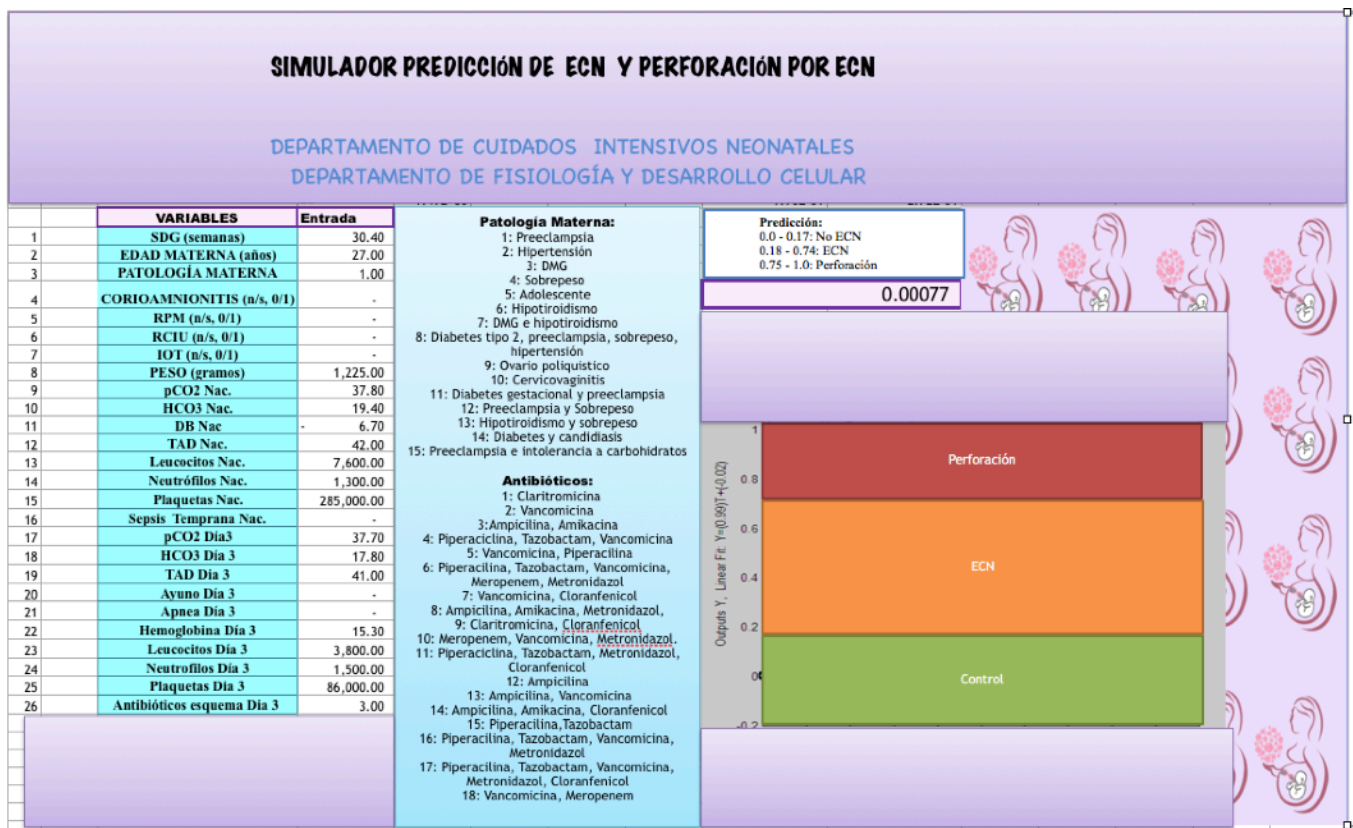
Una vez que el modelo fue validado, el programa MATLAB permite obtener un análisis de sensibilidad (Fig. 13) basado en la medición del efecto que se observa en una salida debido al cambio que se produce en una entrada, a mayor efecto sobre la salida, mayor sensibilidad presenta respecto a la entrada. El análisis se observa en un gráfico de barras, para identificar cuáles de las 26 variables de entrada fueron las más importantes matemáticamente en la predicción del diagnóstico. Obteniendo de forma descendente en importancia a  $pCO_2$  del día 3,  $HCO_3$  del día 3, patología materna, leucocitos y apnea del día 3, son los 5 más importantes para la predicción de ECN y ECN-P.



**Figura 13.** Análisis de sensibilidad de las 26 variables del modelo de predicción para el día 0, 3 y 7 de vida.

### 3.3.4. Simulador de predicción de ECN y perforación por ECN.

El simulador de predicción se realizó en Excel en el cual se toman en cuenta los 26 coeficientes de peso de entrada (IW) y el valor de cada neurona (LW), también los valores exponenciales de las dos neuronas (B1) y el de salida (B2), los cuales se sustituyen en las formulas LOGSIG y TANSIG, de esta manera obtener un numero de predicción de salida. El simulador está diseñado para meter los valores de cada una de las variables elegidas y calcular automáticamente el resultado de predicción.



**Figura 14.** Simulador de predicción de ECN y perforación por ECN

La predicción se evalúa en tres intervalos entre 0 y 1 donde: 0 - 0.17: control o no ECN, 0.18 - 0.74: ECN, 0.75 - 1: Perforación.



## 4. Discusión

Al paso del tiempo se tienen nuevos avances en la atención neonatal pero aun así siguen existiendo enfermedades causada por la interacción de diversas variables, como lo es la ECN, considerada una emergencia gastrointestinal grave en neonatos prematuros ( $< 35$  SDG) y de muy bajo peso al nacimiento ( $< 1500$  g), la cual tiene una incidencia y letalidad estable en las últimas décadas (García G. Miriam, et al, 2017). Por lo que surge la necesidad de implementar nuevas estrategias tanto preventivas y de diagnóstico.

El análisis longitudinal de datos recopilados de neonatos con ECN, ECN-P y controles, nos permitió dilucidar cuales son los factores y variables de riesgo involucradas en el desarrollo de la patología para crear un modelo de predicción, tomando en cuenta los variables de riesgo que involucran a la madre, sus historia clínica durante el embarazo, y a los que se presentan al momento del nacimiento del neonato, al tercer y séptimo día de vida, observando que estos se ven modificados al paso del tiempo según la decadencia o mejoría del estado de salud del neonato, teniendo como consecuencia el aumento o la disminución del riesgo de desarrollo de la patología.

La población de trabajo presenta características particulares, las madres de los neonatos de estudio tienen un rango muy amplio de edad que va de los 15 a 43 años (Fig. 2), existe una diferencia estadística entre el grupo de ECN los cuales tienen una mayoría de madres de menor edad ( $<24$  años) y los de ECN-P que cuentan con una mayoría de madres de mayor edad ( $>30$ ), mientras que el grupo control se encuentra distribuido de manera homogénea. En cuanto al número de productos en el embarazo se pueden observar que no existe diferencia estadística entre tener un embarazo unifetal o múltifetal. Estos fueron tomados como factores de riesgo debido a que las madres adolescentes o mayores de 35, así como las que presentan embarazos multifetales tienen mayor riesgo durante el embarazo a desarrollar múltiples patologías (Preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o RCIU, parto pretermino, entre

otras) y tengan trastornos de nutrición que afecten el desarrollo del neonato (Reséndiz N., et al, 2011).

Los neonatos de estudio son bebés prematuros de 25 a 34.4 SDG (Fig.4 ) tienen un rango de peso al nacimiento de 560 g a 1805 g. El grupo control tiene a los neonatos de menor edad gestacional y presenta una diferencia significativa con el grupo de ECN-P y no existe diferencia entre los grupos en cuanto a peso, esto confirma que la prematuridad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la patología, ya que siempre se asocia junto con bajo peso al nacimiento (Bracho B. E., 2015). En cuanto al sexo de los neonatos no marca una significancia estadística, existe discrepancia en que el sexo del neonato sea un factor de riesgo importante, aunque en varias investigaciones se ha observado que hay más neonatos masculinos que desarrollan ECN y ECN-P (García G., 2017; Lingling Y., et al, 2016; Been V., et al, 2012).

Entre las variables propuestas como factores de riesgo maternos se contemplaron algunas complicaciones gestacionales y fármacos administrados durante el embarazo. En el caso de corioamnionitis, RPM, RCIU, infección materna y antibiótico prenatal no se obtuvo significancia estadística (Fig. 3) , sin embargo estas variables interactúan entre ellas. Se ha reportado la asociación de la corioamnionitis como factor de riesgo para el desarrollo de ECN (Montoya F. Rafael, 2014). La corioamnionitis en muchas ocasiones es acompañada por la RPM, la cual permite el paso de bacterias a la cavidad amniótica infectando el líquido y en ocasiones al neonato (sepsis), si la madre tiene una infección (principalmente vaginal o urinaria) aumenta el riesgo del desarrollo de corioamnionitis el cual disminuye al tomar antibióticos para contrarrestar dicha infección. Este panorama conlleva que se presente, según Been V. y colaboradores, un aumento en el recuento de neutrófilos en inflamación intestinal y altos niveles de IL6 dando como resultado un estado proinflamatorio del intestino poco después del nacimiento y han visto reflejada la microbiota del líquido amniótico en el intestino del neonato. Por otra parte la RCIU compromete la salud del neonato y se ha visto que muchos órganos incluyendo el intestino, tienden a desarrollarse lentamente, en cerdos la RCIU disminuye a masa intestinal al nacer, altera la barrera gastrointestinal y afecta

la respuesta inmune intestinal así como el metabolismo de todo el cuerpo, Gasque G. Juan J. hace mención que la probabilidad de desarrollar ECN por RCIU es al menos 2.5 veces mayor en prematuros. Por cuestiones éticas esto no se han podido comprobar en humanos, sólo se asocia con una mala adaptación intestinal neonatal (Pingping, et al, 2014).

Al presentarse cualquiera de las complicaciones gestacionales antes mencionadas los neonatos tienen una mayor riesgo de ser prematuros por lo que es importante la inducción de madurez pulmonar, al realizar el análisis se encontró significancia estadística y el 96.9 % de las madres de los neonatos control recibieron glucocorticoide (Betametasona) para la maduración pulmonar, por lo que existe diferencia entre el grupo control frente al grupo de ECN y ECN-P, la dosis que aplica es de 1-4 dosis y no se encontró que exista diferencia entre el número de dosis que recibieron. La literatura reporta que la terapia de glucocorticoides puede reducir la tasa de ECN y mortalidad neonatal, de igual manera reduce el SDR, la necesidad de O<sub>2</sub>, la terapia con surfactante y ventilación mecánica (Kashanian, et. al., 2018) ya que se cree que reduce la captación de macromoléculas por la mucosa, disminuye la colonización de bacterias aeróbicas, reduce la translocación bacteriana y aumenta la actividad de enzimas como la lactasa, maltasa, sacarasa y Na/K-ATPasa (Hsiang-Yu Lin, et al, 2014).

Por otra parte al momento del nacimiento del neonato, particularmente en prematuros por la inmadurez pulmonar, se lleva a cabo el proceso de reanimación por ventilación mecánica asistida, la cual consta del uso de oxígeno indirecto, VPP, CPAP, IOT y pieza en T, a excepción de pieza en T ninguno presenta significancia estadística (Figura 5). Diversos estudios han tratado de asegurar el papel protector que tiene una buena oxigenación, evitando la isquemia e hipoxia (asfixia primaria) en el neonato y una mala perfusión intestinal, en humanos no está respaldado ya que se ven involucrados otros factores de riesgo que junto con la mala oxigenación contribuyen al desarrollo de una lesión isquémica en el intestino, como hipotensión, hipotermia, apnea, bradicardia, alimentación, anemia, cateterización de vasos umbilicales y otros signos de inestabilidad vascular (Neu, et al; 2005). En caso de ser necesario se aplica surfactante

exógeno el cual reduce la tensión de la superficie alveolar manteniendo la homeostasis, pero también es un componente del sistema inmune innato, ayudando a la eliminación de patógenos potenciales ya que tiene la capacidad de unirse al LPS y modular la actividad de TLR4, la expresión de este no solo ocurre en los pulmones, ya que también interacciona en tejidos circundantes (estómago, intestino, ojo, riñón, útero, piel), se ha reportado en la literatura que presenta sinergia con los glucocorticoides prenatales ayudando a disminuir el tiempo de ventilación mecánica (Morilla G. Andrés A., et al, 2016; Quintanilla, H. D, 2015) haciendo de este un factor protector.

Aparte de llevar un proceso de ventilación mecánica los neonatos presentan o desarrollan patologías que han sido clasificadas como factores de riesgo para el desarrollo de ECN. Primero tenemos el desarrollo de sepsis la cual puede ser temprana o tardía (Figura 6), aunque no se encontró diferencia significativa entre no tener o tener uno de los dos tipos de sepsis, cuando existe la presencia de sepsis o de alguna otra infección que requiera el uso de antibióticos. Se ha demostrado que los antibióticos alteran el microbioma intestinal y que están asociados al desarrollo de ECN (Patel L. A., et. Al., 2017) en este caso si se encontró significancia estadística observando que el grupo de neonatos al cual le administran más antibióticos es el que llega a la perforación, mientras los que tienen menos administración son los controles. Otras de las patologías de importancia son apnea, que es la suspensión transitoria de la respiración, y PCA, que es una anomalía cardíaca frecuente en prematuros donde el conducto arterial entre la aorta y la arteria pulmonar, son la circulación normal fetal, no cierra espontáneamente provocando un gasto pulmonar elevado. Como ya se había hecho mención en párrafos anteriores, la correcta oxigenación tiene un papel importante evitando la isquemia y la hipoxia, al sufrir los neonatos de periodos de apnea aunado con PCA la perfusión conduce a una circulación mesenterios insuficiente y, por lo tanto, causando isquemia intestinal (Bubberman, J. M., 2018).

No solamente es importante tomar en cuenta lo que sucede antes del nacimiento y a la hora del nacimiento, también hay que considerar lo que pasa durante su estancia hospitalaria, entre los estudios de laboratorio que en los neonatos con ECN son

indispensables tener un seguimiento de la cantidad de gases en sangre ya que se ve asociada la acidosis metabólica como un factor crítico, esta acidosis tiene diferentes causas como lo es estar en ayuno prolongado, disminución de la ingestión y absorción de nutrientes, bacterias comensales y pérdida de  $\text{HCO}_3$  (problemas digestivos o renales) (Clark, et al, 2014). Al observar los datos de forma general, podemos decir que los mínimos y máximos (Tabla 8) sugieren que no solo presentan acidosis si no también alcalosis los neonatos, aunque las medias de cada parámetro se mantienen dentro de los valores normales, a excepción de DB al nacimiento que se encuentra por debajo del valor normal (Fig. 7), podría ser un indicativo que no solo la acidosis juega un papel importante, sería interesante analizar de manera más detallada si una de estas dos condiciones gasométricas llevan al desarrollo únicamente de NEC o NEC-P, o bien corroborar lo que dice la literatura que la acidosis es la única que juega un papel más importante en el desarrollo de NEC.

Así mismo hay que considerar que existen factores hemáticos que se encuentran involucrados en el diagnóstico y la evolución de la patología, los estudios de laboratorio muestran como característica un elevado nivel de proteína C reactiva, neutropenia y trombocitopenia (Zani, A., et al, 2015). En el caso de los datos recopilados de leucocitos, neutrófilos y plaquetas (Tabla 10) podemos observar que los valores mínimos y máximos se encuentran muy por debajo del valor normal o por encima, aunque los valores de las medias se encuentren dentro del valor normal de cada elemento. Esto nos lleva a decir que no solo hay neonatos que presentan neutropenia y trombocitopenia, si no también leucocitosis (elevación de leucocitos), leucopenia (disminución de leucocitos) y neutrofilia (disminución de neutrófilos), visualmente (Fig. 8) los neonatos con ECN-P presentan niveles más elevados de leucocitos y neutrófilos en los tres días de observación. La trombocitopenia es la que más peso tiene, esta correlacionada con la gravedad de la enfermedad, mortalidad y es indicativa para la realización de laparotomía (Robison J. R., 2016). Hay que mencionar, además que no solo son importantes para saber si se está cursando una infección (aguda o crónica) o inflamación, o como biomarcadores de NEC, también estas células tienen una interacción importante con el FAP el cual se ve involucrado no solamente en la

agregación plaquetaria, sino que es un mediador químico de la inflamación, trastornos vasculares, entre otros. Se cree que en la luz del intestino prematuro aumenta la expresión de TLR, llevando a una hiperreactividad de la microbiota intestinal, promoviendo así un estado proinflamatorio en el intestino (Frost L., B., et al, 2013).

Antes de proseguir es importante mencionar que la NEC comienza con la intolerancia a la alimentación enteral, lo que lleva a la fermentación de nutrientes, el crecimiento excesivo de bacterias y una sobreproducción asociada de toxinas. Estas afecciones desencadenan la respuesta inflamatoria tisular, la atrofia de la mucosa y la necrosis transmural, que eventualmente pueden causar shock circulatorio, insuficiencia multiorgánica y muerte (Bracho B., et al, 2015). En este estudio se consideró, como ya se ha hecho mención lo que sucede al día de nacimiento, día 3 y 7 de vida, que es lo que sucede con la alimentación si los neonatos se encuentran en ayuno, que tipo de leche están consumiendo y si su alimentación se encuentra apoyada con el uso de fortificador. De forma visual (Fig. 9) podemos distinguir que el porcentaje de neonatos que permanecen en ayuno son los del grupo de ECN-P al día 3 y 7, también reciben menor cantidad de leche materna en estos días. Durante la realización de algunos procedimientos invasivos se requiere de ayuno, porque se debe garantizar la hidratación y un adecuado aporte de la demanda calórica y de electrolitos.

En cuanto al uso de leche pasteurizada del banco de leche del INPerIER y la fórmula láctea, que se recomienda para neonatos de menos de 1800-2000 g, se administró en menos del 20 % de los neonatos de la base de estudio. Por otra parte la administración de fortificador a la leche materna o pasteurizada, muestra que los neonatos con mayor administración de fortificador son los de ECN mientras que los que menos tienen son los de ECN-P, este se recomienda para prematuros de menos de 1500 g al nacer. Se ha observado que el fortificador es factor protector, pero su uso es muy restringido debido a que no se cuenta muchas veces con él para su administración, este no es el caso de la leche materna, en este caso se ha comprobado que es un factor de protección para no desarrollar ECN y llegar a la perforación intestinal, la cual

proporciona factores antiinflamatorios y anti infecciosos (bacterias comensales, oligosacatidos, citocinas, lactoferrina, etc.) (Patel L. A., et al, 2017).

Por ultimo, antes de entrar al tema del modelo de red neuronal artificial (RNA), se encontró un dato interesante sobre el día de diagnóstico de ECN y el de perforación intestinal. Los neonatos que perforan son diagnosticados tempranamente (Fig. 10) en cuanto los que solamente desarrollan ECN son diagnosticados alrededor de los 24 días de vida. Al analizar el día de perforación encontramos que tienen una media de 19 días pero en realidad la gráfica nos muestra dos grupos diferentes, los neonatos que perforan a temprana edad dentro de los primeros 10 días de vida y los que perforan tardíamente pasando los 19 días de vida, este dato es importante para comprender lo que sucedió con el modelo RNA.

Primero, el modelo de red neuronal es una herramienta computacional de aprendizaje que ayuda a predecir resultados de interacciones complejas no lineales que son difíciles de obtener mediante análisis estadísticos (Irlles, C., et al, 2018). El modelo que se desarrolló solo comprende los días 0 y 3 de vida (Fig.11) y solo se utilizaron los datos de 61 neonatos que contaban con todos los datos completos de estos días, el 80 % (49 neonatos) de ellos al azar se utilizó para la fase de entrenamiento y para la validación el 20 % (12 neonatos). La arquitectura del modelo (Fig. 11) consta de 23 variables de entrada que son analizadas por dos neuronas y mediante las funciones LOGSIG y TANSIG que fueron las que se ajustaron mejor al tipo de datos utilizados, en la validación del modelo se obtuvo una regresión lineal muy buena con un coeficiente de correlación del 97.0 % lo que nos dice que solo el 3 % de los neonatos no los predice de manera correcta. Al observa el análisis de sensibilidad (Fig.13) tenemos que los factores de predicción con mayor peso son  $pCO_2$  del día 3,  $HCO_3$  del día 3, patología materna, leucocitos y apnea del día 3, el análisis que realiza el modelo es diferente no tiene relación con lo que dice la estadística.

Posteriormente de tener todos los resultados del modelo se realizó un simulador de predicción en Excel (Fig. 14) en cual se meten los datos gestacionales de la madre y

los datos clínicos del neonato para arrojar un resultado, el modelo se probó dentro del INPerIER con neonatos que no estaban dentro de la base de datos, estos eran nuevos pequeños que desarrollaron ECN y ECN-P, al ver los resultados notamos que el modelo predice bastante bien a los neonatos que desarrollan ECN o perforan dentro de la primera semana de vida, en cambio los neonatos que desarrollan ECN o ECN-P después de los 15 días no los predice de forma correcta dando resultados como si fuesen controles, se sospecha que esto es debido a que se tienen dos grupos diferentes de ECN-P, como ya se había hecho mención, los que perforan tempranamente y los de perforación tardía, esto da pauta a seguir realizando estudios posteriores para mejorar el modelo ampliando el número de neonatos en la base de datos, así como tomar los factores de riesgo de mayor importancia en diferentes tiempos que ayuden a la predicción de ECN-P tardía.

Este modelo es una propuesta para apoyar el diagnóstico presuntivo dentro de las UCIN y UCIREN, para ayudar a evitar que en los hospitales donde es difícil llevar un seguimiento estricto o por falta de recursos se diagnostique ECN a la hora de la necropsia.



## 5. Conclusión

- El modelo de predicción de ECN y ECN-P basado en RNA predice de forma confiable el desarrollo de la patología durante la primera semana de vida, siendo sus principales factores predictivos el SDG, la edad materna, la pieza en T, la inducción de madurez pulmonar, la apnea al nacimiento y el ayuno y fortificado al día 3 y 7.
- Se establecieron los días críticos (día 0, 3 y 7 de vida a partir del nacimiento) de desarrollo de ECN y perforación junto con 26 factores de riesgo que incluyen variables clínicas y de laboratorio tanto de la madre como del prematuro los cuales fueron analizados estadísticamente (mediante ANOVA, Chi cuadrada de Pearson) para dar un panorama general de cómo se comportan de forma individual en el tiempo.

## Bibliografía

- Amato, F.; López, A.; Peña-Méndez; et al. (2013). Artificial neural networks in medical diagnosis. *Journal of Applied Biomedicine*. 11(2), 47–58. doi:10.2478/v10136-012-0031-x
- Aschner, J. L.; Deluga, K. S.; Metlay, A. L.; et al. (1988) Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *The Journal Pediatrics*. 113(2): 364-367. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80285-3
- Been, V. J.; Lievense, S.; Zimmermann, I.; et al. (2012) Chorioamnionitis as a risk factor for Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric*. 162(2): 236-242. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.012
- Bell Martin, J.; Ternberg, J. L.; Feigin, R. D.; et.al.(1978) Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging. *Annals of Surgery*. 187(1)
- Bracho, B. E.; Torrecilla, N. M. E.; Zalles, V. C; et al. (2015) Factores pronósticos para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante. *Cirugía y Cirujanos*. 83(4), pp. 286-291. doi: 10.1016/j.circir.2015.02.002
- Bradley, J. E.; Panagiotis, K.; Zeynettin, A.; Timothy, L. K. (2017) Machine learning for Medical Imaging. *RadioGraphics*. 37(2). doi: 10.1148/rg.2017160130
- Bubberman, J. M.; van Zoonen, A.; Bruggink, J. L. M.; et al. (2018). Necrotizing Enterocolitis Associated with Congenital Heart Disease: a Different Entity? *Journal of Pediatric Surgery*. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.11.012
- Buzaev, V. I.; Plechev, V.V.; Nikolaeva, E. I.; Galimova, M. R. (2016) Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2(3), pp. 166-172.
- Carlisle, M. E.; Morowitz, J. M. (2013) The intestinal microbiome and enterocolitis. Review. *Current Opinion Pediatrics*. 25(3): 282-387, doi: 10.1097/MOP.0b013e3283600e91
- Clark, D. A.; Munshi, U. K. (2014) Feeding associated neonatal necrotizing enterocolitis (Primary NEC) is an inflammatory bowel disease. *The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*. 21(1): 29-34. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.006
- Del O., M. H.; Cardiel-Marmolejo, L. E.; Reynoso, E.; et al. (2003) Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. *Revista Medica del Hospital General de México*. 66(1): 22-28. Consultado el: julio 2018, en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2003/hg031d.pdf>
- Demestre, G. X.; Raspall, T. F. (2018) Enterocolitis necrosante. *Protocolos Diagnóstico Terapeutico de la AEP: Neonatología*. Consultado en: mayo 2019, de: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>

- Fernandez, J. I.; De Las Cuevas, T. I. (2006) Enterocolitis necrotizante neonatal. Bol Pediatr. 46(1): 172-178. Consultado en: julio 2018, de: [https://www.sccalp.org/boletin/46\\_supl1/BolPediatr2006\\_46\\_supl1\\_172-178.pdf](https://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_172-178.pdf)
- Frost, L.; Brandy; Caplan, S. M. (2013) Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. 22(2): 88-93. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.005
- García, G. M.; Pita, F. S.; Caramés, B. J. (2017) Analysis of population characteristics of infants affected by necrotising enterocolitis in a tertiary centre in the last 12 years. Cirugía y cirujanos. 85(5): 411-418.
- Gasque-Góngora, J. J. (2015) Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Revista Mexicana de Pediatría. 82(5): 175-185. Consultado en: julio 2018, en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
- Gewolb, H. I.; Schwalbe, S. R.; Taciak, L. V.; et al.(1999) Stool microflora in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 80(3) pp. 167-173. Consultado en: julio de 2018, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720923/>
- Gonzalez-Crussi, F.; Hsueh W. (1983) Experimental Model of Ischemic Bowel Necrosis: The Role of Platelet-Activating Factor and Endotoxin. American Association of Pathologists. Consultado en: julio de 2018, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1916310/>
- Gordon, P.; Chistensen, R.; Weitkamp J-H; Maheshwari, A. (2012) Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. EJ Neonatol Res. 2(4): 145-172.
- Hackam, D.; Caplan, M. (2018) Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical contex. Seminars in Pediatric Surgery. 27(1): 11-18. doi: 10.1053 / j.sempedsurg.2017.11.003
- Henry, M. C. W.; Moss, R. L. (2009) Necrotizing enterocolitis. Tehe Anual Review of Medicine. 60: 111-124.
- Hsiang-Yu, L.; Jui Hsing, C.; Me-Yung, C., Hung-Chih, L. (2014) Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is if feasible? Journal the Formos Medical Association. 113(8): 490-497. doi: 10.1016/j.jfma.2013.03.010
- IBN (2017) El modelo de redes neuronales. Consultado en: julio 2018, de: [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/es/SS3RA7\\_sub/modeler\\_mainhelp\\_client\\_ddita/components/neuralnet/neuralnet\\_model.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/es/SS3RA7_sub/modeler_mainhelp_client_ddita/components/neuralnet/neuralnet_model.html)
- Irlles, C.; González, P. G.; et al. (2018) Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors. International Journal of Environmental Research and Public Health. 15(11): 2509. doi:10.3390/ijerph15112509 .
- Kashanian, M.; Eshraghi, N.; Sheikhansari, N.; et al.(2018) Comparison between two doses of betamethasone administration with 12 hours vs 24 hours intervals on prevention of respiratory distress syndrome: a randomized trial. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 38(6):770-776.Doi:10.1080/01443615.2017.1413080

- Kawase, Y.; Ishii, T.; Arai, H.; Uga, H. (2006). Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatrics International*, 48 (6): 599-603.
- Kliegman, R. M.; Walsh, M. D.; Michele, C. (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clin.* 33(1): 179-201. doi:10.1016/S0031-3955(16)34975-6
- Lingling, Y.; Jianmei, T.; Xingli, Z.; et al. (2016) Bowel Perforation in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis: Risk Factors and Outcomes. *Gastroenterology Research and Practice*. doi: 10.1155/2016/6134187
- López, S.; Joana, J.; García, M. E. (2016) Neonatología 4: Evaluación clínico nutricional y metabolismo energético en el recién nacido. *Programa de Actualización Continua*. 4(4): 1-7.
- McCulloch, W.; Walter, P. (1943). "A Logical Calculus of Ideas Immanent in Nervous Activity". *Bulletin of Mathematical Biophysics*. 5(4): 115–133. doi:10.1007/BF02478259.
- Montoya, F. R., Robles, I.; Pérez, D.; et al. (2014) Corioamnionitis clínica e histológica. *Revisión bibliográfica. Multimed*. 18(1) Consultado en : febrero 2019, en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul141n.pdf>
- Morilla, G.; Andrés, A.; Díaz, C. E; Fernández, L. O. (2016) Efectos de los glucocorticoides prenatales en neonatos preterido tratados con un surfactante natural porcino. *Obstetricia y medicina Perinatal*. 42(4). Consultado en: febrero 2019, en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/112/106>
- Neu, J. (2005) The Myth of Asphyxia and Hypoxia-Ischemia as Primary Causes of Necrotizing Enterocolitis. *Biology of the Neonate*. 87(2): 97-98. doi: 10.1159/000081898
- OMS. (2018) Nacimientos Prematuros. Consultado en: febrero de 2019, en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Patel, L. A.; Panagos, G. P.; Silvestre; M. J. (2017) Resucing Incidente of Necrotizing Enterocolitis. *Clin perinatol*. 44: 683-700. doi: 10.1016/j.clp.2017.05.004
- Pingping, J.; Toro, S. P. (2014) Iproteomics in pig models of necrotising enterocolitis, short bowel syndrome and intrauterine growth restriction. *Proteomics Colin*. 8:700-714. doi: 10.1002/prca.201300097
- Quintanilla, H. D.; Liu, Y.; Fatheree; et al. (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. doi:10.1097/mpg.0000000000000678
- Rahul, C. D. (2015) Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 132:1920-1930. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
- Reséndiz, N. M. (2011) Cuidados avanzados en el neonato: Embarazo y parto de alto riesgo. *INPerIER*. 3(1):21-32,
- Robison, J. R.; Rellinger, E. J.; Hatch, L.D.; et al. (2016) Surgical necrotizing enterocolitis. *Seminars in perinatology*. 41(1) 70-79, doi: 10.10553/j.semperi.2016.09.020

- Rumelhart, D. E.; Hinton, G. E.; Williams, R. J. (1986). Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 323 (6088): 533–536. doi:10.1038/323533a0.
- Sanchez G. César A. (2018) Tesis: Estudio piloto con modelos matemáticos para la predicción de Enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. FESC UNAM.
- Saroha, V.; Josephson, C. D.; Patel, R. M. (2018). Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*. doi:10.1016/j.clp.2018.09.006
- Secretaria de Salud (2010) Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enterocolitis necrosante del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. Consultado en: septiembre 2018, en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-481-18/ER.pdf>
- Sepúlveda, E. S.; Crispo F. B.; Pons A. G.; Gratacos E. S. (2014) Restricción del crecimiento intrauterino. *Medica Clínica Las Condes*. 25(6): 864-1049. doi: 10.1016/S0716-8640(14)70644-3
- Tu, J. V. (1996). Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(11): 1225–1231. doi:10.1016/s0895-4356(96)00002-9
- Vaks, Y.; Birnie, K.; Carmichael, S.; et al. (2017). Temporal Relationship of Onset of Necrotizing Enterocolitis and Introduction of Enteric Feedings and Powdered Milk Fortifier. *American Journal of Perinatology*. 35(07): 616–623. doi:10.1055/s-0037-1608928
- Wang, L.; Zeng, Y.; Chen, T. (2015). Back propagation neural network with adaptive differential evolution algorithm for time series forecasting. *Expert Systems with Applications*. 42 (2): 855–863. doi:10.1016/j.eswa.2014.08.018
- Zani, A.; Pierro, A. (2015) Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000 Faculty*. 4: 1373. doi: 19.126888/f1000research.6888.1

# ANEXOS

## Anexo 1. Estadios de Bell para Enterocolitis Necrosante (1978).

Estadio I (Sospecha)	
A	Uno o más factores que producen estrés. Manifestaciones sistémicas: temperatura, letargo, apnea, bradicardia.
B	Manifestaciones gastrointestinales: alimentación deficiente, aumento del residuo previos a la ingesta, emesis (biliosa, prueba positiva de sangre oculta) distensión abdominal leve, sangre oculta puede en heces sin fisura.
C	Radiografías abdominales: distensión con íleo leve
Estadio II (Definitivo )	
A	Uno o más factores que producen estrés.
B	Signos y síntomas. Hemorragia gastrointestinal oculta o persistente, marcada distención abdominal.
C	Radiografías abdominales: distensión intestinal con íleo; separación del intestino delgado (edema en la pared intestinal o líquido peritoneal), asas intestinales fía, neumatosis intestinal, gas en la vena porta.
Estadio III (Avanzado)	
A	Uno o más factores que producen estrés.
B	Signos y síntomas con deterioro de los signos vitales, shock séptico o hemorragia gastrointestinal marcada.
C	Radiografías abdominales: neumoperitoneo, además signos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

(Bell Martin J., et.al., 1978)

## Anexo 2. Lista de variables buscadas en el expediente clínico: ejemplo

Registro	Xxxx	Hematocrito día 3	54.4
Iniciales	Xxxx	Hematocrito día 7	74.3
Fecha de nacimiento	30/05/18	Hematocrito día 15	37.6
Fecha de defunción	----	Hemoglobina día 3	17.3
Inducción de madurez pulmonar (esteroides) (Si/ No) # Dosis	Si, 2	Hemoglobina día 7	22.6
Frecuencia respiratoria al día 3	50	Hemoglobina día 15	11.1
Frecuencia respiratoria al día 7	60	Leucocitos día 3	16900
Frecuencia respiratoria al día 15	48	Leucocitos día 7	13700
Día y hora Dx enterocolitis y/o perforación	07/06/18, 15:30	Leucocitos día 15	8700
Gas al día 3 (pH, pCO <sub>2</sub> , paO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , DB, Lactato)	7.37, 32.3, 53.4, 31, -0.9, 0.6	Neutrófilos día 3	1300
Gas al día 7 (pH, pCO <sub>2</sub> , paO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , DB, Lactato)	7.41, 43.4, 36.6, 20.8, -3.8, 1.3	Neutrófilos día 7	1700
Gas día 15 (pH, pCO <sub>2</sub> , paO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> , DB, Lactato)	7.43, 49.6, 40.2, 24.7, -1.7, 0.9	Neutrófilos día 15	2400
FC al día 3 (Especifique rango)	140	IBN día 3	0
FC al día 7	138	IBN día 7	5
FC al día 15	150	IBN día 15	0
TAS / TAD / TAM día 3	62/34/48	Plaquetas día 3	264000
TAS/ TAD / TAM día 7	79/40/59	Plaquetas día 7	321000
TAS/ TAD / TAM día 15	63/42/52	Plaquetas día 15	554000
Tipo leche día 3 (LH, LP, LF)	LH	Antibióticos día 3	0
Tipo leche día 7 (LH, LP, LF)	LH	Antibióticos día 7	Ampicilina, amikacina
Tipo leche día 15 (LH, LP, LF)	LF	Antibióticos día 15	Ampicilina, amikacina
Ayuno día 3 (Si/No)	Si	Bloqueo H2 día 3 ( Si / No)	No
Ayuno día 7 (Si/No)	No	Bloqueo H2 día 7 ( Si / No)	No
Ayuno día 15 (Si/No)	No	Bloqueo H2 día 15 ( Si / No)	No

Fortificador día 3 (Si / No)	No	PCA día 3 ( Si / No)	No
Fortificador día 7 (Si / No)	No	PCA día 7 ( Si / No)	Si, paracetamol
Fortificador día 15 (Si / No)	Si	PCA día 15 ( Si / No)	Si, paracetamol
Apnea día 3 (Si / No) (Tratamiento)	No	Transfusiones concentrado eritrocitario día 3	No
Apnea día 7 (Si / No) (Tratamiento)	No	Transfusiones concentrado eritrocitario día 7	Si
Apnea día 15 (Si / No) (Tratamiento)	Si, cafeína	Transfusiones concentrado eritrocitario día 15	No
Esteroides día 3 (Si / No)	No	Eventos de hipotensión día 3 ( Si / No) (Tratamiento)	No
Esteroides día 7 (Si / No)	No	Eventos de hipotensión día 7 ( Si / No) (Tratamiento)	No
Esteroides día 15 (Si / No)	No	Eventos de hipotensión día 15 ( Si / No) (Tratamiento)	No
Inhibidor bomba de protones día 3 (Si / No)	No	Aminas día 3 ( Tipos y dosis)	No
Inhibidor bomba de protones día 7 (Si / No)	No	Aminas día 7 ( Tipos y dosis)	No
Inhibidor bomba de protones día 15 (Si / No)	No	Aminas día 15 ( Tipos y dosis)	Adrenalina/ Dopamina



### Anexo 3. Características demográficas de la población neonatal.

Variable	Control (n=32)			ECN (n=22)			ECN-P (n=19)			P
	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	
<b>SDG</b>	23.2	3.6	28.42 ± 0.4143	26.5	34.4	30.08 ± 0.5073	25.0	34.1	29.37 ± 0.5297	*0.04
<b>Peso</b>	622	1630	1053 ± 51.37	616	1700	1091 ± 336.5	560	1805	1083 ± 76.79	0.113
	<b>M (%)</b>	<b>H (%)</b>	—	<b>M (%)</b>	<b>H (%)</b>	—	<b>M (%)</b>	<b>H (%)</b>	<b>Chi-cuadrada</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>	53.1	46.9	—	36.4	63.6	—	42.1	57.9	1.578	0.454

\*Significancia P<0.05, M= mujer, H= hombre.

### Anexo 4. Características demográficas de la población materna.

Variable	Control (n=32)			ECN (n=22)			ECN-P (n=19)			P
	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	Mínimo	Máximo	Media ± Std. error	
Edad materna	15	43	27.88 ± 1.075	14	37	24.27 ± 1.396	20.0	42.0	30.37 ± 1.792	*0.017
Numero de productos	1.0	3.0	1.344 ± 0.1154	1.0	3.0	1.364 ± 0.1403	1.0	3.0	1.684 ± 0.1719	0.7806

\*Significancia P<0.05,

### Anexo 5. Características patológicas de la población materna.

Variable	CONTROL n=32 (%)		ECN n= 22 (%)		ECN- PERFORACIÓN (%)		Chi- cuadrado de Pearson	P
	No	Si	No	Si	No	Si		
<b>Corioamnionitis</b>	84.4	15.6	72.7	27.3	84.2	15.8	1.331	0.514
<b>Antibiótico prenatal</b>	40.6	59.4	45.5	54.5	57.9	42.1	1.445	0.486
<b>RPM</b>	78.1	21.9	68.2	31.8	63.2	36.8	1.446	0.485
<b>Infección materna</b>	31.1	68.8	40.9	59.1	63.2	36.8	4.999	0.082
<b>RCIU</b>	65.6	34.4	59.1	40.9	73.7	26.3	0.965	0.617
<b>Inducción de madurez pulmonar</b>	3.1	96.9	36.4	63.6	42.1	57.9	13.154	**0.001

\*\*P<0.005

## Anexo 5. Lista de patologías maternas del simulador.

<b>Patología Materna</b>
1: Preeclampsia
2: Hipertension
3: DMG
4: Sobrepeso
5: Adolescente
6: Hipotiroidismo
7: DMG e hipotiroidismo
8: Diabetes tipo 2, preeclampsia, sobrepeso, hipertension
9: Ovario poliquistico
10: Cervicovaginitis
11: Diabetes gestacional y preeclampsia
12: Preeclampsia y Sobrepeso
13: Hipotiroidismo y sobrepeso
14: Diabetes y candidiasis
15: Preeclampsia e intolerancia a carbohidratos

## Anexo 6. Lista de antibióticos del simulador.

<b>Antibióticos:</b>
1: Claritromicina
2: Vancomicina
3: Ampicilina, Amikacina
4: Piperacilina, Tazobactam, Vancomicina
5: Vancomicina, Piperacilina
6: Piperacilina, Tazobactam, Vancomicina, Meropenem, Metronidazol
7: Vancomicina, Cloranfenicol
8: Ampicilina, Amikacina, Metronidazol, 9: Claritromicina, Cloranfenicol
10: Meropenem, Vancomicina, Metronidazol
11: Piperacilina, Tazobactam, Metronidazol, Cloranfenicol
12: Ampicilina
13: Ampicilina, Vancomicina
14: Ampicilina, Amikacina, Cloranfenicol
15: Piperacilina, Tazobactam
16: Piperacilina, Tazobactam, Vancomicina, Metronidazol
17: Piperacilina, Tazobactam, Vancomicina, Metronidazol, Cloranfenicol
18: Vancomicina, Meropenem

## Anexo 7. Intervalos de las variables clínicas de entrada del modelo de RNA.

VARIABLES	Intervalos	
SDG (semanas)	25	34.4
EDAD MATERNA (años)	14	44
PATOLOGÍA MATERNA	0	15
CORIOAMNIONITIS (no/si)	0	1
RPM (no/si)	0	1
RCIU (no/si)	0	1
IOT (no/si)	0	1
PESO (gramos)	560	2105
pCO2 Nac. (mmHg)	4.1	72.1
HCO3 Nac. (mmol/L)	9.6	34.5
DB Nac.(mEq/L)	-15.2	7.9
TAD Nac. (mmHg)	20	90
Leucocitos Nac. (miles/mm <sup>3</sup> )	2800	39940
Neutrófilos Nac. (miles/mm <sup>3</sup> )	1008	24000
Plaquetas Nac. (miles/mm <sup>3</sup> )	12200	361000
Sepsis Temprana Nac.	0	1
pCO2 Día3 (mmHg)	8.7	69.5
HCO3 Día 3 (mmol/L)	12.2	31
TAD Dia 3 (mmHg)	19	55
Ayuno Día 3 (no/si)	0	1
Apnea Día 3 (no/si)	0	1
Hemoglobina Día 3 (g/dL)	10.6	22.6
Leucocitos Día 3 (miles/mm <sup>3</sup> )	1700	73500
Neutrofilos Día 3 (miles/mm <sup>3</sup> )	200	63300
Plaquetas Dia 3 (miles/mm <sup>3</sup> )	18000	320000
Antibióticos esquema Dia 3	0	18

## Anexo 8. Valores Input Weight (IW)

Valores de IW para cada neurona					
<b>Neurona 1</b>	-1.5549709E+00	8.7139455E-02	-5.7229209E-01	3.6456975E-01	-9.1514396E-01
	3.5381942E-01	-2.5385516E-02	1.8926378E+00	1.3129909E-01	-4.4227669E-01
	-7.6850896E-01	-1.8082921E+00	1.5092878E+00	5.2470671E-01	3.1943035E-01
	7.4428842E-03	-5.9187384E+00	2.1147251E+00	1.0405743E+00	-4.6028981E-01
	1.1633267E+00	-1.5747764E+00	-2.4128240E+00	-1.9591149E+00	7.9889201E-02
	2.4328688E-01				
<b>Neurona 2</b>	3.3841372E-01	-3.8948438E-01	6.6406438E+00	-5.7997048E-01	-1.6211246E-01
	4.4718452E-01	1.6339744E+00	1.1763388E+00	-2.2347159E+00	-3.9978557E-01
	8.4049381E-01	-5.2967184E-01	-1.9838737E+00	-3.5635462E+00	-3.1251432E+00
	1.1334101E+00	2.8022364E+00	4.3210300E+00	1.5199542E+00	-1.5827592E+00
	-4.4364101E+00	-8.9682428E-01	-2.1434341E+00	1.1406275E+00	-7.0065124E-01
	-3.4665957E+00				

## Anexo 9. Valores Layer Weight (LW).

Valores LW para cada neurona	
Neurona 1	Neurona 2
-8.8636949E+00	-7.2561182E+00

## Anexo 10. Pesos de las neuronas.

Peso exponencial de las neuronas de entrada	
4.1049109E+00	1.0653987E+00
Peso exponencial de la neurona de salida	
1.4867705E+00	

## Anexo 11. Metodología: Diagrama de flujo.

