



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**“UTILIDAD DE LOS PROBIOTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIEN NACIDOS
CON MENOS DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y PESO AL NACER
MENOR A 1500 GRAMOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTA
DRA. HAYDEÉ VÉLEZ BLANCO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. SERGIO CARRILLO ARTEAGA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“UTILIDAD DE LOS PROBIOTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIEN NACIDOS
CON MENOS DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y PESO AL NACER
MENOR A 1500 GRAMOS”**

Dra. Haydeé Vélez Blanco

Vo. Bo.

Dra. Guadalupe Cecilia López Anacleto

Titular del Curso de Especialización en Neonatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“UTILIDAD DE LOS PROBIOTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE
ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIEN NACIDOS
CON MENOS DE 34 SEMANAS DE GESTACION Y PESO AL NACER
MENOR A 1500 GRAMOS”**

Dra. Haydeé Vélez Blanco

Vo. Bo.

Dr. Henry Sergio Carrillo Arteaga

Director de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México

“ Dr. Belisario Domínguez “

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, Gracias a Dios por darme esta maravillosa vida, por permitirme llegar hasta este momento. Por darme salud y sabiduría para poder lograr este y todos mis proyectos.

A mi madre, quien ha sido mi fortaleza y un gran ejemplo a seguir. Por apoyarme y creer en mí, por animarme a seguir adelante, por todo su amor, cariño, paciencia y comprensión, Gracias.

A todos mis niños, que durante mi periodo de formación he atendido.. Por ser seres especiales, por brindarme de diferentes maneras su cariño y lo mejor de ellos: Su fortaleza de vivir a pesar de las adversidades.

A todos mis maestros, que participaron en mi formación como Neonatóloga, por brindarme de diferentes maneras su entusiasmo y dedicación.

A todo el personal de enfermería de UCIN por apoyarme en la administración del medicamento.

Gracias a quienes participaron guiándome y coordinándome; por sus constantes aportes en la finalización del presente trabajo de tesis. Especialmente al Dr. Sergio Carrillo Arteaga.

INDICE

PAGINA

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
IV.	JUSTIFICACIÓN	13
V.	HIPOTESIS	14
VI.	OBJETIVOS	
	a. General	15
	b. Específicos	15
VII.	MATERIAL Y METODOS	
	a. Periodo de estudio	15
	b. Estrategias para la recolección de datos	16
	c. Criterios de inclusión y no inclusión	18
	d. Procesamiento estadístico	19
	e. Determinación de variables	20
VIII.	RESULTADOS	21
IX.	DISCUSIÓN	24
X.	CONCLUSIONES	28
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
XII.	ANEXOS	
	I. Gráficos y Tablas	30
	II. Hoja de consentimiento informado	47
	III. Hoja de recolección de datos	48

RESUMEN

OBJETIVO: Probar la reducción significativa de enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 34 semanas y peso menor de 1500 gramos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belisario Domínguez entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2011, con el uso de los probióticos enterales en relación con el manejo conservador.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio clínico prospectivo, longitudinal, comparativo de casos y controles, seleccionando a la población de manera aleatoria en dos grupos, en relación a su ingreso, un grupo que recibió probióticos y otro con manejo convencional, vigilando la evolución clínica de cada población en relación a desarrollo de enterocolitis, días de nutrición parenteral, tiempo en alcanzar vía oral significativa, velocidad de crecimiento medio, días de estancia hospitalaria, y mortalidad.

RESULTADOS: En el grupo de pacientes tratados con probiótico se pudo evidenciar que existe una reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante y de la mortalidad asociada, del tiempo de nutrición parenteral, de la estancia hospitalaria y del tiempo en alcanzar vía oral completa así como un incremento de la velocidad de crecimiento medio en relación a los pacientes que recibieron manejo convencional.

CONCLUSIONES: Con este estudio no se puede concluir que exista una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de enterocolitis necrosante y de las complicaciones de ella derivadas, ya que el mismo fue realizado en un periodo de tiempo muy corto y con un número reducido de pacientes. Se requiere para establecer estas diferencias de un estudio más amplio y con mayor número de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Probióticos, Microbiota, Enterocolitis necrosante,

I. INTRODUCCIÓN

La Enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal más frecuente y grave, adquirida por los neonatos prematuros. Se manifiesta con síntomas clínicos que varían desde la intolerancia a la alimentación hasta peritonitis con o sin neumoperitoneo; con compromiso cardiovascular grave, coagulopatía y /o muerte.

En los neonatos el tracto digestivo es estéril al momento de nacer y se coloniza en las primeras horas de vida extrauterina. El establecimiento de la microbiota intestinal inicia con la colonización temprana con enterobacterias, lactobacilos y estreptococos. Este proceso se ve alterado en recién nacidos que se encuentran hospitalizados. Por lo que los probióticos pueden ayudar a establecer una microbiota normal, no patógena que prevenga la unión de bacterias patógenas en los enterocitos, por la producción de productos microbicidas o bien al alterar el pH luminal.

El Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” es una institución de salud de tercer nivel dependiente de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, que cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con capacidad para la atención de 24 pacientes. El ingreso anual promedio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es de 350 pacientes, de los cuales el 38 % (134) tienen peso menor de 1,500 gramos al nacer. Estos pacientes tienen por su peso, edad gestacional y complicaciones relacionadas a la

prematurez una alta probabilidad (40%)¹⁷ de desarrollar enterocolitis necrosante; por lo que el empleo de probióticos es potencialmente útil para prevenir esta patología y las complicaciones asociadas a esta, incluyendo la muerte . El objetivo de este estudio es identificar la eficacia real de los probióticos administrados por vía oral, para prevenir enterocolitis necrosante, lo que se reflejará también en una reducción de la mortalidad, estancia hospitalaria y una reducción del tiempo para alcanzar un volumen enteral significativo.

II. ANTECEDENTES

La ECN, es un trastorno neonatal adquirido, que se define por la inflamación y necrosis del intestino; que sigue a una combinación de lesiones vasculares, mucosas y metabólicas del intestino inmaduro. Puede ser reconocida en varias etapas: una forma benigna que evoluciona lentamente, hasta una forma fulminante que progresa a la necrosis intestinal en 12 a 24 horas. Una forma práctica de estatificar la enterocolitis necrosante fue desarrollada por Martín J. Bell, modificada por Walsh y Kliegman en el año de 1986 que a continuación se presenta.¹

CRITERIOS DE BELL PARA ENTEROCOLITIS NECROSANTE ²

ETAPA	CLASIFICACION	SIGNOS SISTEMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIGNOS RADIOLOGICOS	TRATAMIENTO
I A	Sospecha de ECN	Distermias, apnea, bradicardia, Letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, vómito, heces con sangre positiva a guayaco	Normal o dilatación de intestino, íleon leve.	Ayuno Ampicilina + Amikacina (3 días)
I B	Sospecha de ENC	Igual a I A	Salida de sangre color rojo brillante por el recto.	Igual a I A	Igual I A
II A	Enfermedad leve	Igual a I A y I B	Igual a I B, falta de ruidos intestinales, con hipersensibilidad abdominal	Dilatación intestinal, íleo y neumatosis intestinal.	Ayuno Ampicilina + Amikacina (7-14 días) Bicarbonato de sodio NPT Igual IIA
II B	Enfermedad grave moderada	Igual a II A más acidosis metabólica y trombocitopenia leve	Igual a II A, más falta de ruidos intestinales, hipersensibilidad abdominal definida, con celulitis.	Igual que II A, más gas en vena porta, con ascitis o sin ella.	Igual IIA
III A	ENC avanzada, enfermedad grave. Intestino intacto	Igual a II B, más hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria, CID y neutropenia.	Igual a II B más peritonitis y marcada distensión abdominal.	Igual a II B más ascitis definida.	Igual II A Líquidos IV 200 mlkd
III B	ENC avanzada, intestino perforado	Igual a III A	Igual a III A	Igual a III A más Neumoperitoneo.	Inotrópicos Asistencia ventilatoria

* Criterios emitidos por Bell, modificado por Walsh MC, Kliegman RM en 1986 para Clasificación de Enterocolitis Necrosante.

La enterocolitis severa se caracteriza por necrosis de la mucosa del intestino, principalmente íleon y colon, con o sin perforación. Afecta principalmente a los neonatos prematuros, aunque alrededor del 10% son recién nacidos de término. Los factores de riesgo pueden variar con el peso y la edad gestacional al nacer; se ha observado que la prematurez y la alimentación enteral son factores relativamente consistentes.²

En los neonatos el tracto digestivo es estéril al momento de nacer y se coloniza paulatinamente. La microbiota es una barrera entre el hospedero y el medio ambiente, es un factor clave en la estimulación y desarrollo del sistema inmune. El establecimiento de la microbiota intestinal inicia con la

colonización temprana del recién nacido con enterobacterias, coliformes, lactobacilos, estreptococos y anaerobios. El uso de antibióticos de amplio espectro contribuye a la colonización selectiva por bacterias patógenas resistentes. El uso de medicamentos antiácidos y esteroides prenatales también alteran la colonización intestinal.³

Los probióticos pueden ayudar a establecer una microbiota normal no patógena que prevenga la unión de bacterias patógenas en los enterocitos, por la producción local de productos microbicidas o bien al alterar el Ph luminal, al producir Ácidos grasos cortos volátiles, los cuales inhiben la proliferación de microorganismos patógenos.⁴

El conocimiento de la interacción entre el huésped (recién nacido pre término), los nutrientes y la microflora intestinal es necesario para la prevención de enterocolitis necrosante, que llega a ser una enfermedad devastadora principalmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, pues ellos experimentan un patrón retardado y anormal en la colonización del intestino, principalmente con respecto a las bifidobacterias y lactobacilos, normalmente dominantes en bebés sanos de término.⁵

Los probióticos son preparaciones de microbios vivos no patógenos, que colonizan el intestino, y proporcionan beneficios al huésped, las especies de lactobacillus y bifidobacterium son las usadas más comúnmente como probióticos.⁶

El principal mecanismo de acción de los probióticos consiste en afectar el ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa y los mecanismos no inmunitarios a través de un antagonismo competitivo con los patógenos potenciales. Entre sus beneficios inmunológicos: activan los macrófagos locales para aumentar la presentación de los antígenos a los linfocitos B, y aumentan la producción de inmunoglobulina A tanto local como sistémicamente. Modulan los perfiles de citoquinas e inducen la disminución de la respuesta a los antígenos de los alimentos. ⁷

Los beneficios no inmunológicos son los siguientes: Alteran el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos, producen bacterioquinas para inhibir los patógenos, fagocitan radicales superóxidos, estimulan la producción epitelial de mucina, aumentan la función de barrera intestinal, compiten por adherencia con los patógenos y modifican las toxinas de origen patógeno. ^{8,9}

El beneficio de los probióticos para la prevención de ECN o para disminuir la mortalidad ha sido investigado en varios estudios aleatorios. Todos plantean que existe una significativa reducción en la incidencia de ECN. ^{9,10,11,12,13}

En el año 2008, fue publicada una revisión sistemática del grupo Cochrane en la que se evaluó la utilidad de los probióticos para la prevención de ECN en neonatos prematuros. Se incluyeron nueve ensayos con 1,425 neonatos, con variabilidad en peso y edad gestacional. El metanálisis reveló que la suplementación enteral de probióticos disminuye el riesgo de mortalidad por enterocolitis grave (estadio II o más) así como el riesgo de enfermedad grave en niños con peso mayor a 1,000 g.¹⁰

El Metanálisis efectuado por Deshpande y cols, confirma los beneficios significativos de los suplementos de probióticos para disminuir la muerte y la enfermedad en neonatos pretérmino. El dramático efecto del tamaño, los estrechos intervalos de confianza, los valores de p sumamente bajos y la evidencia global indican que no se requieren estudios adicionales controlados con placebo si se dispone de un producto probiótico adecuado, para la prevención de enterocolitis en recién nacidos pretérmino.¹¹

En el estudio realizado por Guthmann y cols. en Alemania, se plantea también una reducción significativa en la incidencia de ECN con el uso profiláctico de probióticos, aunque su uso rutinario aún es discutido de manera controvertida. En este estudio el número total de participantes fue de 2193 pacientes, de los cuales 1117 recibieron probióticos. Se observaron mejores resultados con probióticos de más de una cepa, la combinación más usada fue *Bifidobacterium* spp y *Lactobacillus acidophilus*, a una dosis de 2×10^9 unidades formadoras de colonias, durante 6 semanas. Se documenta

que el uso de probióticos es efectivo en recién nacidos con un peso medio al nacer de 1150 gramos o bebés alimentados exclusivamente con seno materno. Se reduce la incidencia de ECN en un 95% al usar probiótico en comparación con placebo. Los probióticos de múltiples cepas también parecen ser más efectivos que los probióticos de cepa única con respecto a la mortalidad.¹²

Se realizó en Francia, un estudio, doble ciego, aleatorio con control de placebo, para evaluar la eficacia de la suplementación combinada con *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* sobre la tolerancia a la alimentación enteral en RN pretérmino menor de 32 semanas, menor de 2 semanas de vida y con muy bajo peso al nacer (menor de 1500 g) o extremadamente bajo (menor de 1000 g). En un periodo de 3 años, fueron enlistados 94 bebés, de los cuales 45 recibieron probiótico y 49 placebo. La alimentación en los 2 grupos se inició a una edad postnatal similar, con leche humana, la administración oral con probiótico inició en paralelo con la alimentación enteral, dentro de las primeras 24 horas. El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente menor en el grupo que recibió probiótico. Las cepas de probióticos fueron detectadas al menos dos veces en un intervalo de una semana en 19 de 23 recién nacidos.¹³

En el recién nacido (RN) con peso menor de 1000 g no se demostró mejoría en la tolerancia a la alimentación, probablemente por el hecho que la

colonización por las cepas de probióticos, es menor en relación al peso al nacimiento; intervienen también el uso de antimicrobianos y la interrupción frecuente de la vía oral en este grupo de pacientes. En este estudio realizado por Carole Rouge, en donde participaron 2 centros hospitalarios: el hospital Mere-Enfant Nantes Francia y el Instituto de Puericultura de París Francia. Los bebés fueron aleatoriamente asignados al grupo del placebo o del grupo probiótico. El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa no fue significativamente diferente entre los dos grupos de estudio; la diferencia en la ganancia de peso fueron equivalentes en ambos grupos. El curso de la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad fueron significativamente diferentes en ambos grupos. Se presentaron 6 muertes, 4 fueron atribuidas a lesiones neurológicas (una en el grupo probiótico); una muerte fue debida a enterocolitis necrosante documentada en el grupo probiótico y una fue atribuida a choque séptico en el grupo de placebo. En este estudio se concluye que el uso de probióticos acorta el tiempo requerido para alcanzar la alimentación enteral total, en bebés con peso mayor de 1,000 g; ya que disminuye la adhesión de bacterias patógenas en la mucosa intestinal.¹³

En Harvard Medical School,¹⁴ se realizó un estudio prospectivo de cohorte, con 1237 pacientes en un periodo de un año, con tratamiento con lactobacilos 250,000 unidades, una vez al día; comparado con un grupo control de 1282 recién nacidos. Se observó disminución de incidencia de enterocolitis en el grupo de estudio, de las complicaciones y la mortalidad.

La incidencia de sepsis también fue menor, reportándose cultivos de sangre negativos. Se corroboró la seguridad de los lactobacilos a corto plazo, pero se desconocen los efectos secundarios a largo plazo en el desarrollo del sistema inmunológico, de la función metabólica y endocrina. Los probióticos interactúan, cercanamente con el epitelio intestinal para modular la inmunidad y la inflamación. Aunque esta interacción con organismos comensales, usualmente beneficia al huésped maduro, los mismos mecanismos podrían no aplicarse al epitelio intestinal inmaduro, del RN pretérmino. Los probióticos ofrecen un mecanismo por el cual el patrón de colonización anormal puede ser modificado mientras mejora el sistema inmune innato del RN pretérmino. La evidencia para la suplementación con probióticos en el RN pretérmino, para la prevención de ECN es bastante prometedora, disminuyendo los casos así como severidad de la enterocolitis.¹⁴

En la India se realizó un estudio prospectivo, doble ciego en la unidad de cuidados intensivos neonatales del colegio médico y en el Hospital Kolkata, en el año 2008. En el cual se estudiaron 274 RN pretérmino con muy bajo peso al nacer, de los cuales a 91 pacientes se les administró probióticos y a 95 placebo; se administró probióticos desde el nacimiento, hasta el alta hospitalaria, y se demostró que la mezcla de probióticos que contiene B. Infantis, B. Bifidus, B. Longum y L. Acidophilus reducen la incidencia de ECN y la mortalidad, mejorando la tolerancia a la alimentación. Se observó disminución en los casos de sepsis en el grupo

control y no se observó diferencias en el incremento ponderal en los dos grupos.¹⁵

En el Hospital General de Castellón en España, se realizó un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de los probióticos para la prevención de ENC, en pretérminos de muy bajo peso al nacer, a partir de ensayos clínicos aleatorizados. Se estudió a recién nacidos menores de 33 semanas de gestación y peso menor de 1500 g, en los que se administró probióticos por vía enteral antes de los 10 días de vida y durante más de 10 días. Se demostró que los pacientes que ingirieron probióticos mostraron un menor riesgo de desarrollar ECN. El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente más corto en el grupo que ingirió probióticos. La suplementación con probióticos disminuye el riesgo de ECN y la mortalidad en el RN pretérmino de muy bajo peso al nacer. Aspectos como la seguridad a corto y largo plazo, dosis, duración y tipo de agente probiótico aún están en estudio.¹⁶

En México según el INEGI hay 2 millones de nacimientos al año, de los cuales el 1 % (20,000) corresponde a recién nacidos con peso menor de 1500 gramos y teniendo en cuenta que aproximadamente el 40% de estos pueden desarrollar diferentes estadios de ECN¹⁶, la suplementación con Probióticos sería de gran utilidad para prevenir las complicaciones asociadas a esta, en este grupo de pacientes incluyendo la presencia de infecciones nosocomiales y mortalidad elevada.

En el año 2007, en el Centro Médico Siglo XXI se realizó una revisión para evaluar la capacidad de manipular la microbiota entérica en recién nacidos por medio de la administración de probióticos orales, para reducir la frecuencia de sepsis y aparición de enterocolitis necrosante. Esta revisión concluye que los probióticos podrían ser una alternativa para modificar la colonización del tracto intestinal, ya que su administración no es invasiva, favorece mecanismos de defensa natural del tubo digestivo. Sin embargo, hasta el momento falta evidencia científica para recomendar el uso de probióticos orales en recién nacidos como estrategia para disminuir la colonización del intestino por bacterias patógenas.³

El hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” es una institución de salud de tercer nivel dependiente de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, que cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con capacidad para la atención de 24 pacientes. El ingreso anual promedio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es de 350 pacientes, de los cuales el 38 % (134) tienen peso menor de 1,500 gramos al nacer. Estos pacientes tienen por su peso, edad gestacional y complicaciones relacionadas a la prematuridad, mayor posibilidad de desarrollar enterocolitis necrosante;¹⁸ de modo que el empleo de probióticos sería potencialmente útil para prevenir esta patología.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los recién nacidos pretérmino, con peso menor de 1500 gramos y edad gestacional menor de 34 semanas, tienen por su peso, edad gestacional y complicaciones asociadas a estas una frecuencia elevada para desarrollar enterocolitis necrosante. Los Probióticos son preparaciones de microbios vivos no patógenos, que al ser administrados por vía oral ayudan a establecer una microbiota normal que previene la unión de bacterias patógenas en los enterocitos y afectan el ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa, activando macrófagos locales para aumentar la presentación de los antígenos a los linfocitos B, incrementando la producción de inmunoglobulina A, modulando los perfiles de citoquinas e induciendo la disminución de la respuesta de los antígenos a los alimentos.

El conocimiento de la interacción entre el huésped, los nutrientes y la microflora intestinal es necesario para la prevención de enterocolitis necrosante, ya que llega a ser una enfermedad muy grave principalmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, pues ellos experimentan un patrón retardado y anormal en la colonización del intestino. El beneficio de los probióticos para la prevención de ECN o para disminuir la mortalidad ha sido investigado en varios estudios aleatorios.^{9,10,11,12} Todos plantean que existe una significativa reducción en la incidencia de ECN. En México no existen estudios que demuestren la utilidad del uso de probióticos para la

prevención de enterocolitis necrosante en esta población, por lo que se realiza el siguiente planteamiento:

¿Existe una reducción significativa de la incidencia de enterocolitis necrosante en los recién nacidos con edad gestacional < 34 SDG y peso menor de 1,500 gramos al nacer, tratados en forma profiláctica con probióticos, vs. manejo conservador.?

IV. JUSTIFICACION

La enterocolitis necrosante es una patología que afecta aproximadamente al 40% de la población de recién nacidos con peso menor de 1,500 gramos y edad gestacional menor de 34 semanas; y que puede provocar un incremento sustancial de la morbi-mortalidad en esta población, por lo que el empleo de probióticos por vía oral representa una alternativa para modificar la colonización del tracto intestinal y mejorar la respuesta inmunológica local y sistémica, disminuyendo de este modo la posibilidad de desarrollo de enterocolitis necrosante y de las complicaciones asociadas, por lo que este estudio se justifica en la necesidad de conocer si el empleo de probióticos reduce de manera significativa la incidencia de enterocolitis necrosante en esta población. El estudio será realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belisario Domínguez, que

cuenta con la infraestructura en equipamiento y personal para atender a este tipo de población.

V. HIPÓTESIS

Los probióticos inducen una reducción estadísticamente significativa, en la incidencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 34 SDG y con peso al nacer menor de 1,500 gramos, en comparación con el manejo conservador, pudiendo encontrarse las siguientes consecuencias verificables:

Si lo anterior es correcto, entonces:

1. Existirá una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con probióticos en relación con el grupo que no se le administra probióticos.
2. Existirá una reducción en el tiempo de administración de alimentación parenteral.
3. Existirá una reducción significativa de la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes tratados con probióticos.
4. El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa será menor en el RN tratado con probióticos.
5. Existirá una velocidad de crecimiento medio mayor en el grupo tratado con probióticos.

VI. OBJETIVOS

A. GENERAL:

Probar la reducción significativa de enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 34 SDG y con peso menor de 1,500 gramos, con el uso de los probióticos enterales en relación con manejo conservador.

B. ESPECÍFICOS:

1. Seleccionar una población de casos (para aplicar el probiótico) y una población de controles (para aplicar manejo conservador)
2. Aplicar el manejo establecido para ambas poblaciones, durante el tiempo establecido.
3. Evaluar la evolución clínica de cada población
4. Comparar los resultados obtenidos de cada población, entre si.
5. Probar la hipótesis de trabajo

VII. MATERIAL Y METODOS

A. PERIODO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio clínico prospectivo, longitudinal, comparativo de casos y controles, en donde se incluyeron a todos los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, con peso menor a 1,500 gramos del 1º de marzo al 30 de junio del 2011, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez.

B. ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Los pacientes que cumplan con los criterios del universo de estudio serán asignados en dos grupos:

Grupo A: (Caso) Pacientes a quienes se administrará probióticos BIOGAIA

Grupo B: (Control) Pacientes a quienes se administrará manejo convencional

En los pacientes identificados como Caso, se administró el probiótico *Lactobacillus Reuteri*, en dosis 2×10^9 Unidades Formadoras de Colonias, (equivalente a 12 gotas), que fue diluida en la fórmula para prematuro o en la leche materna, siendo administrado cada 24 horas (a las 9 de la mañana), hasta que el recién nacido alcanzó las 36 semanas de edad corregida.

El probiótico se inició en forma simultánea al inicio de la vía oral, tomando en cuenta que el inicio de la vía oral y por ende del probiótico debería ser dentro de los primeros 10 días de vida.

En el grupo Control, solo se efectuó el seguimiento de la evolución del recién nacido, hasta que alcanzó las 36 semanas de gestación corregida.

En el grupo Caso se solicitó Consentimiento Informado, autorizado por los padres o tutores. El registro de los datos se efectuó en la Hoja de Recolección de datos (ver anexos).

Se registraron Datos generales que incluyeron: sexo, peso y edad gestacional al nacimiento.

Diagnostico de ingreso: En los que se incluye Asfixia, sepsis temprana, con tratamiento y días de antimicrobiano; neumonía, SDR por déficit de surfactante, y otros diagnósticos.

Datos asociados: En los que se registraron: sepsis tardía, hemocultivo y germen aislado. Administración de oxígeno por ventilación mecánica, CPAP nasal, cámara cefálica u oxígeno indirecto. Anemia, número de transfusiones, alteraciones electrolíticas (identificación de hipokalemia) y administración de aminofilina.

Datos Particulares: En donde se registró Edad de inicio de probiótico, edad de inicio de vía oral, peso y edad gestacional corregida al inicio de los probióticos.

Evolución: Se efectuó el seguimiento desde el inicio del probiótico hasta las 36 SDGC, vigilando la tolerancia a la vía oral, datos de alarma abdominal, Radiografía de abdomen; peso, velocidad de crecimiento, días para alcanzar la vía oral completa (> a 100ml/k/día), los días de administración del probiótico, mortalidad, días de estancia hospitalaria y complicaciones asociadas al uso de probióticos.

Los datos se recabaron del expediente clínico, identificando el día de inicio de probiótico, días de vida, semanas de gestación, peso y volumen de leche o formula administrada. El registro se realizo por semana, anotando el volumen de leche tolerado, así como el incremento ponderal; registrándose en el instrumento para la recolección de datos (ver anexos).

a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Recién nacido con peso menor de 1500 gramos
2. Edad gestacional menor de 34 semanas.
3. Con posibilidad de inicio de vía oral menor a 10 días.
4. Con consentimiento informado de los padres o tutores.

b. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Recién Nacido con hipokalemia severa
2. Recién Nacido con malformación gastrointestinal.

c. CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN

1. Recién Nacido con hipokalemia severa
2. Recién nacido con diagnostico de enterocolitis.

d. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Presencia de enterocolitis necrosante.
2. Traslado a otra unidad hospitalaria.

3. Imposibilidad de continuar con vía oral
4. Fallecimiento.

E. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico final se llevó a cabo utilizando análisis de frecuencias para las condiciones generales y comparación de medias entre ambos grupos utilizando el programa Epi Info 6. Se utilizó χ^2 para determinar si existía diferencia significativa entre las variables de ambos grupos. En todos los casos se consideró p significativa, menor a 0.05.

F. DETERMINACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sexo	De control	Características fenotípicas y genotípicas de los individuos	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad gestacional	De control	Edad en semanas de gestación post concepcional, valorado por la escala de Ballard.	Cuantitativa discontinua	< 28 SDG 29-31 SDG > 32 SDG
Peso	De control	Valor del peso corporal al nacimiento, expresado en gramos.	Cuantitativa continua	< 1000 g 1001-1250 g 1251- 1500 g
Enterocolitis necrosante	Independiente	Inflamación y necrosis del intestino que predomina en RN prematuro y que se manifiesta por intolerancia alimentaria, hasta peritonitis y/o neumoperitoneo y que puede llevar a la muerte.	Cualitativa Ordinal	No Complicada Complicada Muerte
Tipo de manejo	Independiente	Preparaciones de microbios vivos, no patógenos, que colonizan el intestino, y proporcionan beneficios al huésped.	Cualitativa nominal	Con Probiótico Convencional
Complicaciones secundario a uso probióticos.	Dependiente	Daños secundarios en órganos o sistemas, originados por los probióticos.	Cualitativa ordinal	Ninguna Distensión abdominal Sepsis
SDR por déficit de surfactante	Independiente	Dificultad respiratoria del recién nacido, relacionada con inmadurez pulmonar, secundaria a déficit de surfactante.	Cualitativa ordinal	Si No
Neumonía Intrauterina	Independiente	Enfermedad inflamatoria pulmonar, que se presenta en los primeros días de vida. La infección es producida por los gérmenes que colonizan el canal del parto.	Cualitativa ordinal	Si No
Asfixia	Independiente	Síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.	Cualitativa ordinal	Si No
Condición Séptica	Independiente	Datos de respuesta inflamatoria sistémica, detectados en el recién nacido.	Cualitativa ordinal	Negativo Temprana Tardía
Cultivo	De control	Microorganismo detectado en torrente sanguíneo, a través de cultivos específicos.	Cualitativa nominal	Negativo S. Epidermidis E.coli Klebsiellas
Tipo de ventilación	De control	Modalidad ventilatoria a la que estuvo sometido el recién nacido al momento del estudio.	Cualitativa ordinal	Ventilación mecánica Presión positiva y continua de la vía aérea (CPAP) Cámara cefálica Oxígeno indirecto
Anemia	Independiente	Reducción de la masa de glóbulos rojos, que lleva que lleva a disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito.	Cualitativa ordinal	Si No
Hipokalemia	Independiente	Potasio sérico menor 3.5 mEq/L. Manifestado por íleo, debilidad muscular, parálisis ascendente.	Cualitativa ordinal	Si No
Aminofilina	Independiente	Fármaco estimulante del centro respiratorio empleada para el tratamiento de apneas del prematuro.	Cualitativa ordinal	Si No
Condición al egreso	De control	Condición clínica en la que es egresado el paciente de la sala de UCIN.	Cualitativa ordinal	Mejoría Defunción
Tiempo de Nutrición parenteral	Independiente	Soporte nutricional artificial de líquidos y nutrientes necesarios para mantener estado nutricional adecuado, cuando no es posible la alimentación convencional.	Cuantitativa continua	< 11días 11 – 18 días 19 – 25días > 25 días
Tiempo en alcanzar la vía oral completa	De control	Días en el que el paciente alcanzó aporte de vía oral > 100 mlkd.	Cuantitativa continua	Ayuno < 13 días 13 – 20 días 21 – 29 días > 30 días
Edad gestacional corregida al egreso	De Control	Edad en semanas y días de gestación postnatal sumada a la edad post concepcional valorada al nacimiento.	Cuantitativa discontinua	< 33 SDG 33 – 37 SDGC 38 – 40 SDGC > 40 SDGC
Tiempo de estancia hospitalaria	De control	Días que requirió de hospitalización, para vigilancia y tratamiento médico.	Cuantitativa continua	< 24 días 25 – 40 días 41 – 60 días > 60 días

VIII. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2011, ingresaron a la UCIN del Hospital Belisario Domínguez 21 recién nacidos con peso menor de 1500 g y edad gestacional menor de 34 semanas. Fueron incluidos en el estudio 15 recién nacidos. Se excluyeron 5 pacientes que iniciaron la vía oral después de los 10 días y un paciente que falleció en este periodo. 9 pacientes (60%) recibieron probióticos y 6 (40%) no los recibieron (Grafico 1). 8 pacientes (53.3%) fueron de sexo masculino y 7(47.6%) de sexo femenino (Grafico 2). La media, mediana y desviación Standard en ambos grupos fue de 1222 gramos, 1270 gramos y 179.6 respectivamente. 1 paciente (6.7%) tuvo peso menor a 1000 gramos, 6 (40%) de 1000 a 1250 gramos, 8 (53.3%) de 1250 a 1500g (Grafico 3). La media de peso en el grupo con probióticos fue de 1276 gramos, y en el grupo sin probióticos de 1142gramos (Gráfico 4). 1 paciente (6.7%) tuvo menos de 29 semanas,5 pacientes (33 %) de 29 a 32 semanas y 9 (60%) más de 32 semanas de edad gestacional (Gráfico 5) La edad gestacional promedio en el grupo con probióticos fue de 31 semanas y en el grupo sin probióticos de 30 semanas (Gráfico 6). 3 (20%) de los pacientes ingresaron con diagnóstico de asfixia perinatal y 15 (100%) de los mismos tuvo diagnóstico de sepsis temprana, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante. Se diagnóstico sepsis tardía en 13 pacientes (86.7%), sin embargo solo en 2 pacientes (13.3%) se aisló germen por hemocultivo. 13 pacientes (86.7%) requirieron ventilación mecánica y 9 pacientes (60%) requirieron CPAP nasal. Fueron

diagnosticados de anemia con necesidad de transfusión sanguínea 14 pacientes (93.3%). Se reportó hipokalemia solo en 3 pacientes (20%) y 13 (86.7%) requirieron manejo con xantina intravenosa (Gráfico 7). De los 16 pacientes fallecieron 3 (20%). De este total de fallecidos en 2 (13.3%) la causa de fallecimiento estuvo directamente relacionada con una complicación de la enterocolitis y en 1 (6.6%) la muerte se asoció con otra causa (Gráfico 8).

Al hacer la disquisición entre los dos grupos de estudio se pudo establecer que el tiempo promedio de días de Nutrición Parenteral, en los pacientes que no recibieron probióticos fue de 24 días, en tanto que en los pacientes que recibieron probióticos el tiempo promedio de requerimiento de Nutrición Parenteral fue de 17 días (Gráfico 9). El tiempo promedio en alcanzar vía oral significativa, es decir mayor a 100ml/kg/día fue de 24 días en el grupo de pacientes que no recibieron probióticos y de 19. días en el grupo que recibió probióticos (Gráfico 10). La velocidad de crecimiento medio fue de 16 en los pacientes que recibieron probióticos y de 11 en los que no recibieron probióticos.(Gráfico 11) De los 3 pacientes que fallecieron, 2 (67%) no recibieron probióticos, y 1 (33%) recibió probióticos. En los 2 pacientes fallecidos sin probióticos la causa de la muerte estuvo directamente asociada a complicaciones de la enterocolitis, en tanto que en el paciente fallecido con probióticos la muerte no se relacionó con enterocolitis (Gráfico 12). La estadía hospitalaria promedio en días en el grupo de pacientes con probióticos fue de 45 días y en el grupo sin

probióticos de 51 días (Gráfico 13). La única complicación leve detectada en los pacientes que recibieron probióticos fue la distensión intestinal leve, que fue diagnosticada por radiografía de abdomen, en promedio a la tercera semana de tratamiento, esta fue detectada en 3 pacientes (33%). (Gráfico 14). Cabe mencionar que esta complicación no provocó restricción en el incremento de la vía oral, ya que se detectó que en estos pacientes la peristalsis era adecuada. Finalmente se pudo establecer que 3 pacientes (50%) del grupo que no recibió probióticos, desarrolló algún grado de enterocolitis que obligó a la suspensión de la vía oral y dos de estos fallecieron por complicaciones directamente asociadas a enterocolitis. Solo 1 paciente (11%) del grupo que recibió probióticos, desarrolló algún grado de enterocolitis que obligó a suspender vía oral por 72 horas (Gráfico 14)

Para establecer si existía diferencia significativa en desarrollo de enterocolitis necrosante, días de nutrición parenteral, días en alcanzar vía oral significativa, velocidad de crecimiento medio y estancia hospitalaria entre pacientes con y sin probióticos, se efectuó la comparación de estas variables mediante prueba χ^2 encontrándose los siguientes resultados: desarrollo de enterocolitis necrosante p: 0.1701; días de NPT p:0.4212; vía oral completa, p: 0.3787; velocidad de crecimiento medio p : 0.1660; estancia intrahospitalaria p: 0.3000. (Tabla 1).

No hubo posibilidad de establecer relaciones entre las patologías desarrolladas por el RN como Sepsis, Neumonía, anemia, Síndrome de

dificultad respiratoria; así como necesidad de ventilación mecánica, CPAP nasal, uso de xantinas y el desarrollo de Enterocolitis Necrosante, ya que el número de pacientes incluidos en el estudio fue muy pequeño.

IX. DISCUSIÓN

Los probióticos son suplementos microbianos vivos que colonizan el aparato digestivo y le proporcionan un beneficio potencial al huésped.

El avance de la neonatología conlleva un aumento en la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso, con largos periodos de ventilación mecánica y en muchas ocasiones con ayuno prolongado. La enterocolitis necrosante es la enfermedad gastrointestinal grave más frecuente, adquirida por los neonatos prematuros. La enterocolitis aparece cuando hay isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y/o exceso de sustrato proteico en la luz intestinal. El mecanismo por el cual los probióticos pueden proteger a los neonatos con riesgo de desarrollar enterocolitis es por que promueven el desarrollo de una barrera para la migración de las bacterias a través de la mucosa, modifican la respuesta del huésped a los productos bacterianos, mejoran la nutrición enteral, inhiben el crecimiento de los patógenos y mejoran la respuesta inmunitaria. local y sistémica.

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Belisario Domínguez, aproximadamente el 38% de los ingresos corresponden a RN con peso menor a 1500 gramos, lo que implica un mayor riesgo de padecimientos propios este grupo de pacientes, incluida la Enterocolitis necrosante, cuya presencia implica mantener al paciente en ayuno, utilización de nutrición parenteral, mayor riesgo de sepsis, hospitalización prolongada y por ende un incremento en el riesgo de morbilidad neonatal.

En nuestro estudio realizado únicamente en un periodo de 4 meses se puede establecer que la mayor parte de los pacientes que ingresaron tienen un peso mayor a 1250 g, siendo la media de peso prácticamente similar en ambos grupos al igual que la edad gestacional.

Dada la edad gestacional y el peso, la mayor parte de los pacientes tuvo diagnóstico de sepsis temprana, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, igualmente la mayoría de los pacientes requirió ventilación mecánica, xantinas y transfusión sanguínea; sin embargo, no se logró establecer, dado el número de pacientes, si alguno de estos factores favoreció el desarrollo de enterocolitis.

Con este estudio se puede determinar en forma preliminar que existe una aparente reducción en la incidencia de enterocolitis en el grupo de pacientes tratados con probiótico, ya que sólo el 11 % del total de estos

pacientes desarrolló enterocolitis necrosante no complicada en comparación con el 50 % de los pacientes que no recibieron probiótico en los que además se detectó mortalidad asociada a esta causa (67 % de los casos).

Al existir una reducción en incidencia de enterocolitis se pudo establecer también que existe una reducción en el tiempo de requerimiento de nutrición parenteral total en los pacientes tratados con probiótico en relación a aquellos que recibieron manejo convencional. Lo que también se hace evidente es una reducción del tiempo para alcanzar un aporte de vía oral significativo en el grupo de pacientes con probióticos. Estos dos factores contribuyen también a una reducción del tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes tratados con probiótico y probablemente también disminuyan complicaciones propias de la prematurez, como sepsis, neumonías, y síndrome colestásico.

Al lograr alcanzar una vía oral significativa en menor tiempo, existe también un aumento en la velocidad de crecimiento medio a favor de los pacientes tratados con probióticos y se destaca además un incremento de la mortalidad asociada a enterocolitis necrosante en pacientes que no recibieron probióticos.

Cabe mencionar que la administración de probióticos persé, no provocó ninguna complicación grave en los recién nacidos.

La mayoría de los estudios internacionales^{11,12,13,14,15,16} sugieren que existe reducción significativa en la incidencia de enterocolitis y mortalidad neonatal con el empleo de probióticos que se administran en forma profiláctica, siendo esto más evidente cuando se emplean combinaciones de probióticos. Aunque su uso rutinario aún es discutido de manera controvertida.

En México no existen estudios para investigar la utilidad de los probióticos en la prevención de enterocolitis. Una revisión mexicana efectuada por Cruz García y Díaz Ponce¹⁷ sugiere que el uso de probióticos orales podría ser una alternativa para modificar la colonización del tracto intestinal, sin embargo, concluye también en que hasta el momento falta evidencia científica para recomendar el uso de probióticos orales en recién nacidos como una estrategia para disminuir la colonización intestinal por bacterias patógenas.

Cabe mencionar que el presente estudio se efectuó en un periodo de tiempo muy corto, por lo que el número de pacientes incluidos en el mismo es muy pequeño, por lo que mediante pruebas estadísticas no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de enterocolitis, días de nutrición parenteral, días en alcanzar la vía oral significativa, velocidad de crecimiento medio y estancia intrahospitalaria. Sin embargo, consideramos que al ampliar el estudio a un periodo de tiempo más prolongado y con un

mayor número de pacientes podrías hacerse evidentes las diferencias entre los dos grupos.

X. CONCLUSIONES

1. A pesar de que en la valoración inicial de los resultados obtenidos en este estudio aparentemente existe una reducción en la incidencia de enterocolitis necrosante y las complicaciones de ellas derivadas como incremento de estancia intrahospitalaria, uso de nutrición parenteral prolongada y de morbimortalidad neonatal en recién nacidos menores de 1500 g y menores de 34 semanas de edad gestacional tratados en forma profiláctica con probióticos, con este estudio no se puede concluir que existe una reducción significativa de enterocolitis necrosante, ya que fue realizado en un periodo de tiempo muy corto y con un número reducido de pacientes.
2. La administración de probióticos no produjo ningún tipo de complicación grave, y fue segura y bien tolerada por el paciente.
3. Es necesario efectuar un ensayo aleatorio en un periodo mayor de tiempo y con un mayor número de pacientes.
4. Sería importante plantear el inicio de un estudio con probióticos combinados y alimentación exclusiva con leche materna.

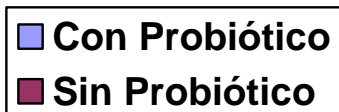
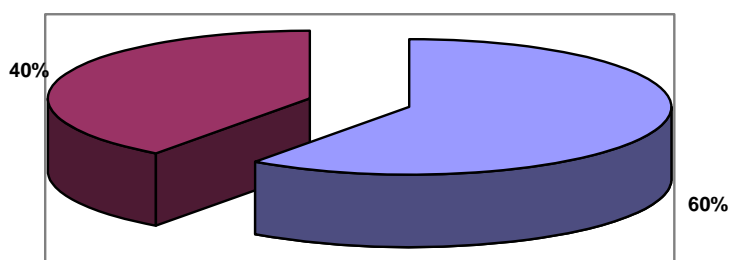
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bell MJ et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *Annals of Surgery*. 1978; No. 187, Vol. 1:1-7.
2. Ladd N, Ngo T. The use of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pharmacology Notes*. 2009; No. 22, Vol. 3 :287-291.
3. Cruz García E, Díaz Ponce H. Modificación de la microbiota intestinal en recién nacidos atendidos en las UCIN's: nueva estrategia para disminuir las infecciones nosocomiales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2007; No. 2, Vol. 27 abril-junio.55-59.
4. Schanler RJ. Probiotics and necrotising enterocolitis in premature infants. *Archives of Disease in Child Fetal Neonatal*. 2006; No. 91:395-397.
5. Hintz SR et al. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; No.115, Vol.3:696-703.
6. Oliveira Fuster G. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutrición Hospitalaria*. 2007;No.22:26-34.
7. Organización Mundial de Gastroenterología. Guías Prácticas. Probióticos y prebióticos. 2008.
8. Sanders ME. How Do We Know When Something Called "Probiotic" Is Really a Probiotic? A Guieline for Consumers and Health Care Professionals. *Functional Food Reviews*. 2009;1(1):3-12.
9. Bin-Nun A et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates. *The Journal of Pediatrics*. 2005; No.147:192-196.
10. Alfaleh KM, Bassler D. Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008:1-22.
11. Deshpande G et al. Metaanálisis Actualizado de los Probióticos Para Prevenir la Enterocolitis Necrosante en Neonatos Pretérmino. *Pediatrics*. 2010; No.1,Vol.4. 921-930.
12. Gurthmann F et al. Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: An Updated Meta-analysis. *Klin Padiatr*. 2010; 222: 284-290.

13. Rougé C et al. Oral Supplementation with Probiotics in Very-low-birth-weight Preterm Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; No.89:1828-1835.
14. Martin CR, Walker WA. Probiotics: Role in Pathophysiology and Prevention in Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Perinatology*. 2008; No.32:127-137.
15. Moumita S et al. Prophylactic Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Newborns. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2008; No. 55, Vol. 2:128-131.
16. Ibañes Pradas V, García Vera C. La Administración Temprana de Suplementos de Probióticos en Pretérminos de Muy Bajo Peso al Nacer Podría Disminuir el Riesgo de Padecer Enterocolitis Necrotizante. *Evidencias en Pediatría*. 2007; No. 3:75.
17. Miranda Bércenas I et al. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la UCIN del Hospital Dr. José Eleuterio González, 1 de agosto del 2005 al 31 de julio del 2006. *Medicina Universitaria*. 2007, No. 34, Volumen 9 ene.marzo. 13-19.

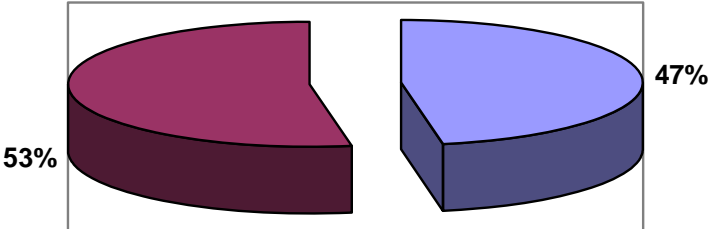
XII. ANEXOS

GRÁFICO 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICO.



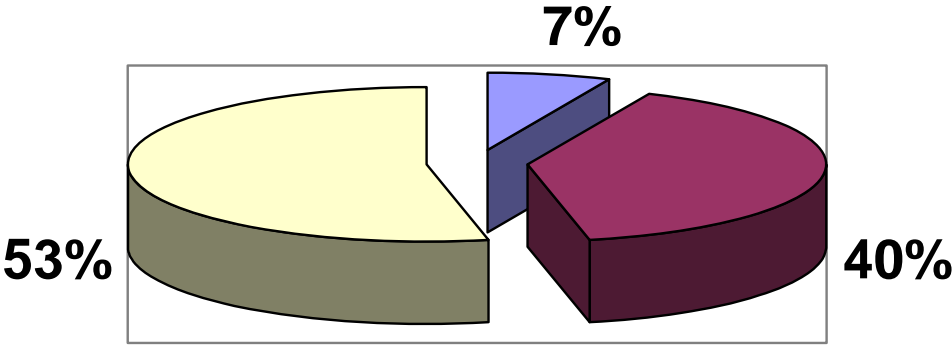
Pacientes	Número	%
Con Probiótico	9	60
Sin probiótico	6	40
Total	15	100

GRAFICO 2. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO



Sexo	Número	%
Femenino	7	47
Masculino	8	53
Total	15	100

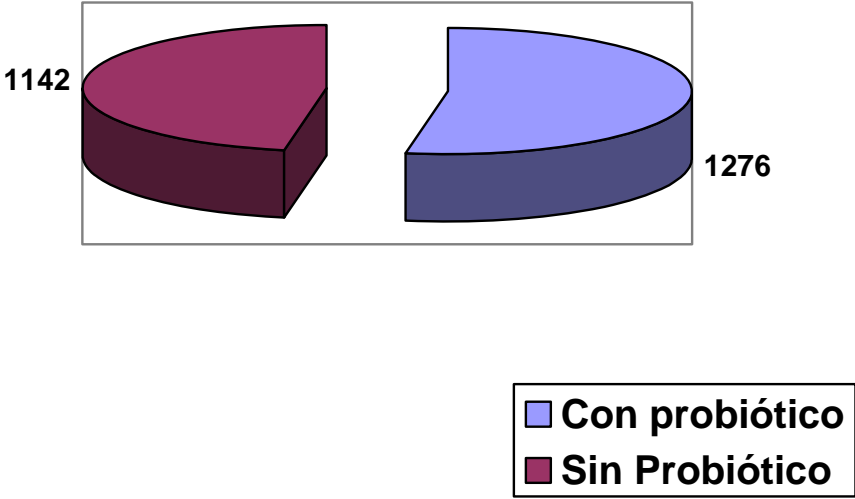
GRÁFICO 3. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR PESO.



■	Menor a 1000
■	1000-1250
■	1251-1500

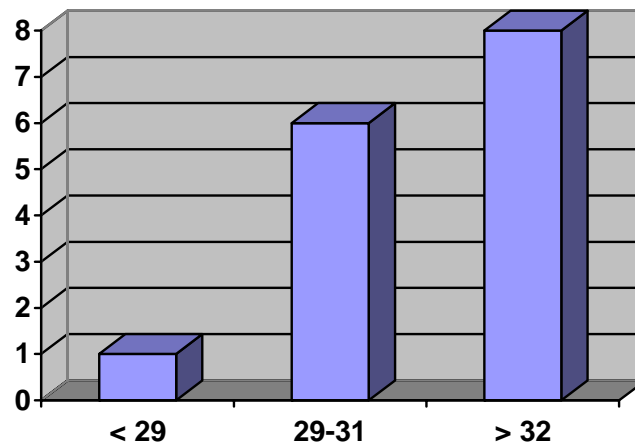
Peso	Número	%
Menor a 1000 g	1	6.7
1000-1250 g	6	40
1251-1500 g	8	53.3
Total	15	100

GRAFICA 4. MEDIA DE PESO EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICO.



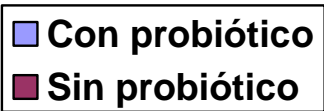
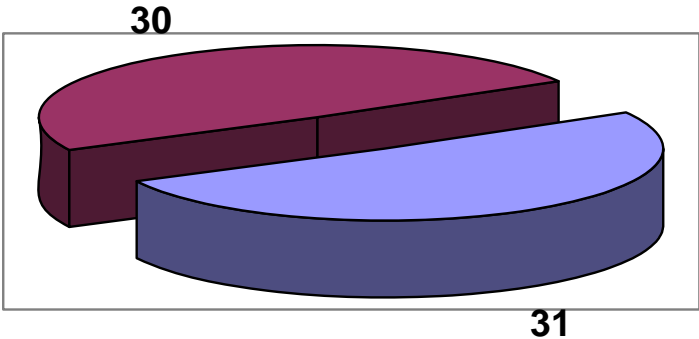
Pacientes	Media de peso
Con Probiótico	1276 g
Sin probiótico	1142 g

GRAFICO 5. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR EDAD GESTACIONAL.



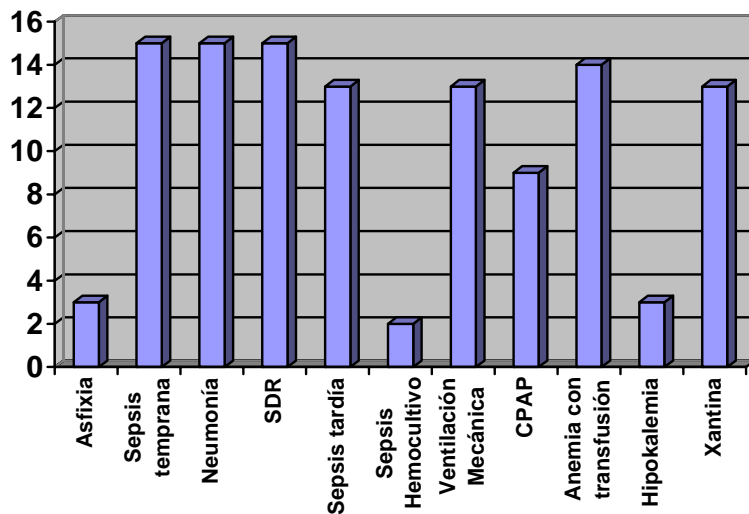
Edad gestacional	Número	%
< 29 SDG	1	7
29 a 31 SDG	6	33
> 32 SDG	8	60
Total	15	100

GRAFICO 6. EDAD GESTACIONAL MEDIA EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICO



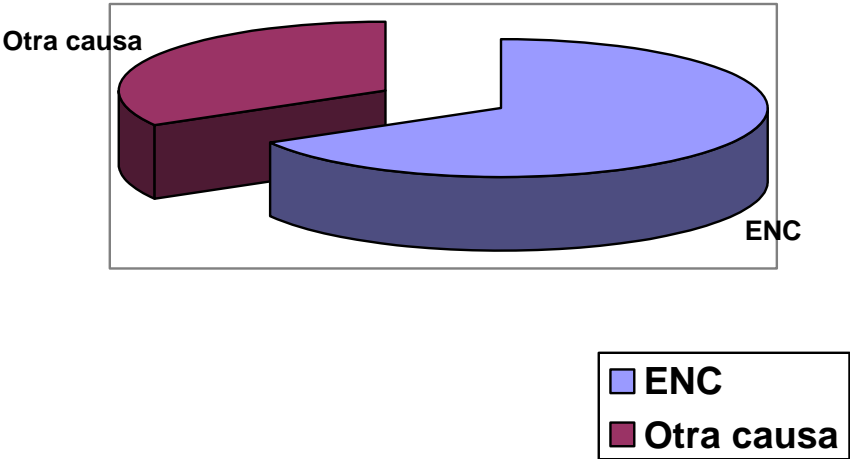
Pacientes	Edad gestacional Media
Con Probiótico	31
Sin probiótico	30

GRÁFICO 7. DIAGNÓSTICOS AGREGADOS EN AMBOS GRUPOS.



Patología	Número de pacientes	%
Asfixia	3	20
Sepsis temprana	15	100
Neumonía	15	100
SDR	15	100
Sepsis con hemocultivo positivo	2	13.3
Ventilación mecánica	13	86.7
CPAP	9	60
Anemia con transfusión	14	93.3
Hipokalemia	3	20
Xantina	13	86.7

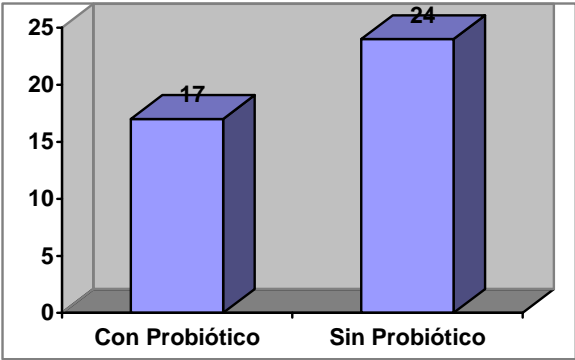
GRÁFICO 8. CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON Y SIN PROBIÓTICOS



Pacientes	Causa	Número
Con Probiótico	Otra	1
Sin probiótico	ECN	2

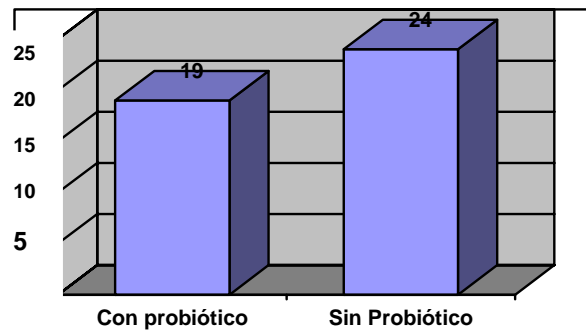
GRAFICO 9: TIEMPO PROMEDIO EN DIAS DE NPT EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICOS

Días NPT



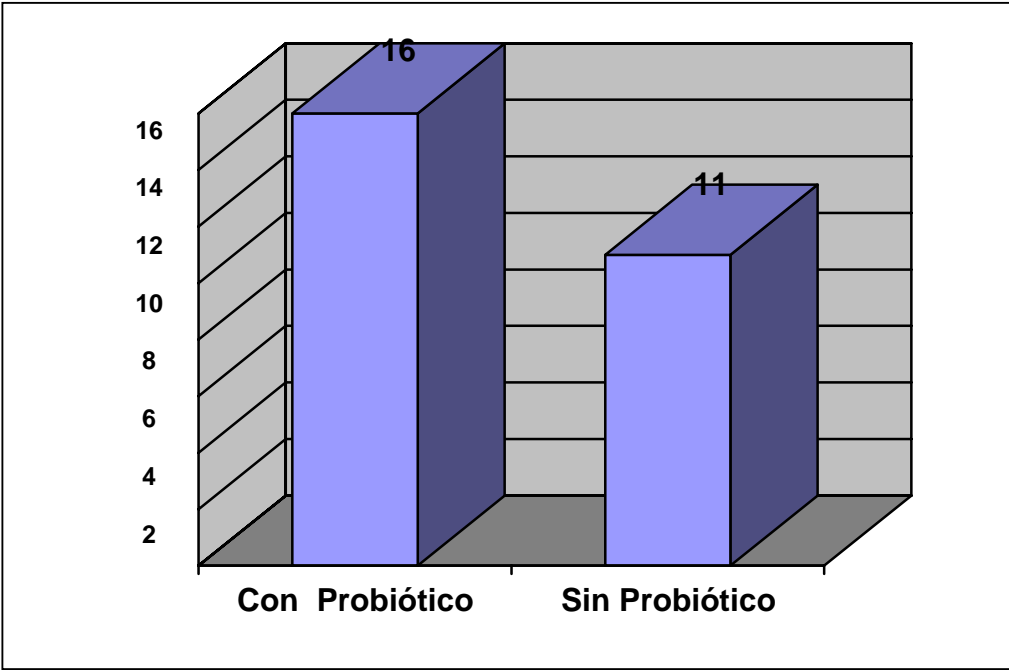
Días NPT	
Con probiótico	17
Sin probiótico	24

GRÁFICO 10. TIEMPO PROMEDIO EN DIAS PARA ALCANZAR VÍA ORAL COMPLETA EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICOS.



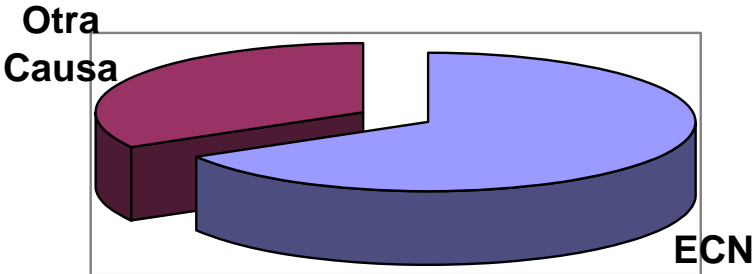
Media de Vía Oral Completa (en días)	
Con Probiótico	19
Sin Probiótico	24

GRÁFICO 11. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO MEDIO EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICO.



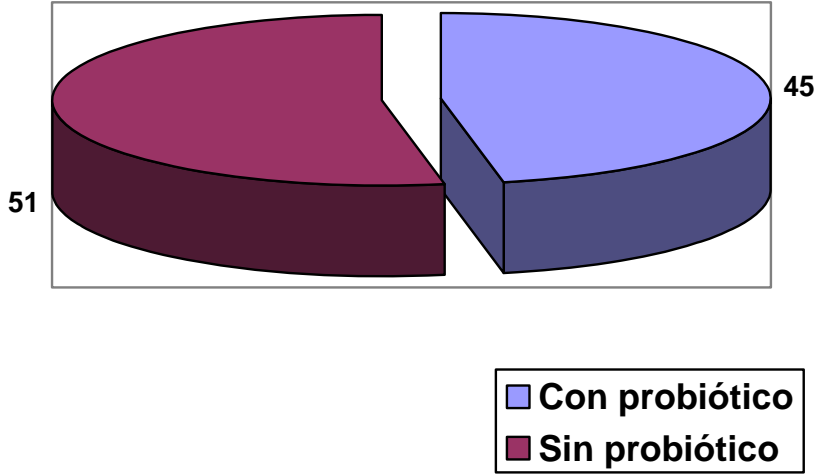
Velocidad de Crecimiento Medio	
Con Probiótico	16
Sin Probiótico	19

GRÁFICO 12. CAUSA DE FALLECIMIENTO POR GRUPO.



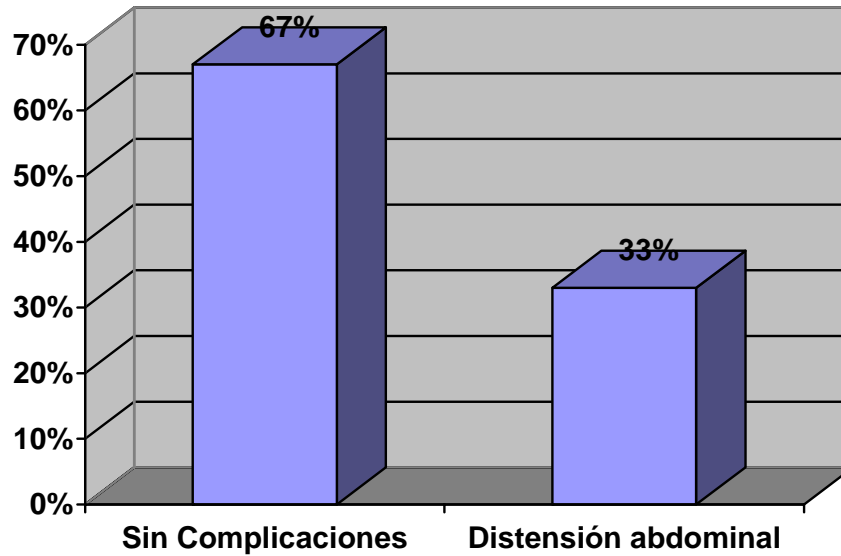
Causa de fallecimiento	Con Probiótico	Sin Probiótico
ECN	0	2
Otra causa	1	0
%	33 %	67 %

GRÁFICO 13. PROMEDIO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA EN DIAS EN PACIENTES CON Y SIN PROBIOTICOS.



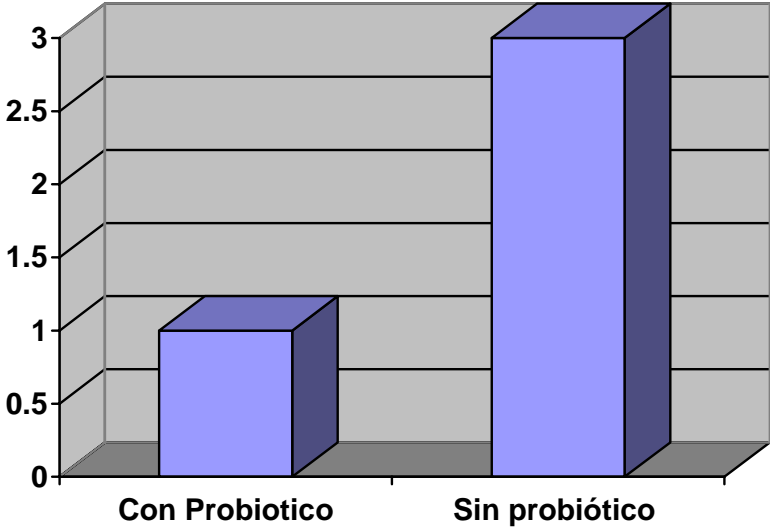
Pacientes	Promedio de estancia intrahospitalaria (días)
Con Probiótico	45
Sin Probiótico	51

GRÁFICO 14. COMPLICACIONES CON LA ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS.



Complicaciones	No. de pacientes	%
Distensión abdominal	3	33
Sin Complicaciones	12	67
Total	15	100

GRÁFICO 15. CASOS DE ENTEROCOLITIS POR GRUPO.



	No. de pacientes	%
Sin Probiótico	3	50
Con Probiótico	1	11

Tabla I. Comparación de medias entre pacientes con y sin probiótico.

Variable	Con Probiótico	Sin Probiótico	Valor p
NPT	17	24	0.4212
Vía oral completa	19	24	0.3787
Velocidad de crecimiento medio	16	11	0.1660
Estancia intrahospitalaria	45	51	0.3000
ECN	1	3	0.1701

NPT = nutrición parenteral total, ECN = Enterocolitis necrosante

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ
UCIN
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS
DE INVESTIGACIÓN CLINICA**

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ EXPEDIENTE: _____

A través de este medio y con el apoyo previsto en la Ley General de Salud, otorgo al Hospital de Especialidades Belisario Domínguez, servicio de Neonatología mi autorización , como padre, madre o tutor; directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de expediente aparecen en el recuadro superior de este documento ; para participar en el protocolo de Investigación titulado: *Utilidad de los probióticos para la prevención de Enterocolitis Necrosante, en recién nacidos prematuros menor de 34 SDG y menor de 1,500 gramos.*

Se me ha explicado que los probióticos son microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del paciente. Que su uso mejora la salud del intestino y estimulan la función inmunitaria. Que el uso del probiótico reduce el riesgo de Enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados en la participación en el estudio, que son los siguientes: Infecciones sistémicas secundaria al uso de probióticos.

El investigador Responsable, se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en esta Institución.

El Investigador Responsable me ha dado seguridad de que mi hijo no será identificado en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en dicho estudio.

Una vez que se me ha explicado la utilidad y los posibles riesgos de la utilización de este medicamento en mi hijo. Acepto participar en este estudio, por lo que firmo en conformidad.

Se otorga presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año _____ .

Nombre: _____ Firma: _____

Parentesto: _____

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: _____

TESTIGOS

Nombre: _____ Firma: _____

Nombre: _____ Firma: _____

Investigador Responsable: DR. SERGIO CARRILLO ARTEAGA - Médico adscrito de UCIN
DRA. HAYDEÉ VÉLEZ BLANCO - Residente 5to grado de Neonatología

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA No _____
CUNA _____

CASO No _____
CONTROL No _____

Utilidad de los probióticos para la prevención de enterocolitis en RN prétermino < 34 semanas con peso menor de 1500g

DATOS GENERALES

NOMBRE: _____ SEXO _____ No. EXPEDIENTE: _____
EDAD GESTACIONAL _____ semanas PESO _____ gramos FECHA NACIMIENTO: _____

DIAGNOSTICOS DE INGRESO

ASFIXIA PERINATAL: SI _____ NO _____ SEPSIS TEMPRANA: SI _____ TX _____ DIAS _____ NO _____
SDR POR DEFICIT DE SURFACTANTE: SI _____ NO _____ NEUMONIA INTRAUTERINA: SI _____ NO _____
OTROS _____

DATOS ASOCIADOS

SEPSIS TARDIA: SI _____ NO _____ Tx: _____ Dias AMB: _____
HEMOCULTIVO : SI _____ NO _____
GERMEN: _____
VENTILACIÓN MECÁNICA NO _____ SI _____ DIAS _____ CPAP NASAL: NO _____ SI _____ DIAS _____
CAMARA CEFÁLICA: NO _____ SI _____ DIAS _____ OXIGENO INDIRECTO: NO _____ SI _____ DIAS _____
ANEMIA: SI _____ NO _____ NUM. DE TRANSFUSIONES: _____
ALTERACIÓN ELECTROLITICA: NO _____ SI _____ CUAL _____
TX CON AMINOFILINA: SI _____ NO _____ FECHA DE INICIO: _____ DIAS _____ SDG: _____ DOSIS: _____
OTROS _____

DATOS PARTICULARES

EDAD DE INICIO DE PROBIOTICOS: _____ días vida DOSIS DE PROBIOTICOS: _____ ML _____
FECHA DE INICIO DE PROBIOTICOS: _____ FECHA DE INICIO DE VO: _____
PESO AL INICIO DE PROBIOTICO: _____ SDG (INICIO DE PROBIOTICOS) _____

EVOLUCIÓN

//	SEM	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	//
	SEM 2	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 3	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 4	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 5	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 6	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 7	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	
	SEM 8	SDG	Peso:	VC:	VO:	ENC: No__ Si__	NPT: Si__ No__	Días:	Peso:	

DIAS EN ALCANZAR VIA ORAL COMPLETA (> 100ML/KG/DIA) _____

DIAS DE ADMINISTRACIÓN DE PROBIOTICOS _____

MUERTE SI _____ NO _____

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA _____ EDAD AL EGRESO _____ SEMANAS

COMPLICACIÓN ASOCIADA A PROBIOTICO: NO _____ SI _____ CUAL _____