



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACTULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**“EMPLEO DE PROBIOTICO EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR
LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN
ACAPULCO GUERRERO”**

PRESENTA: DR GERARDO RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. MARA IVETH BAZAN GUTIERREZ

DR. JOSE LEGORRETA SOBERANIS



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.

*ACAPULCO,
GUERRERO. ENERO 2012*

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

“EMPLEO DE PROBIOTICO EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR
LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN
ACAPULCO GUERRERO”

DR. LAZARO MAZON ALONSO

SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DRA. MAGDA LUZ ATRIAN SALAZAR

SUBDIRECTOR DE ENSEÑZA E INVESTIGACION

DE LA SECRETARIA DE SALUD

DR. RICARDO GARIN ALVARADO

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

EMPLEO DE PROBIOTICO EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA
MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN
ACAPULCO GUERRERO

DRA. MARA IVETH BAZAN GUTIERREZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. JOSE JUAN RENTERIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DRA. MARA IVETH BAZAN GUTIERREZ

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Una bendición y un agradecimiento a mis padres y hermanos, por su apoyo y comprensión, ya que fueron fuente de inspiración y refugio en los tiempos de dificultad durante esta etapa.

A mis profesores y amigos de residencia, por sus palabras de apoyo y aliento, por sus enseñanzas y paciencia, sobre todo aquellos que se tomaron un tiempo para enseñarnos la valía de la vida de las personas, de nuestros niños y sus familias, a cada persona que desinteresadamente se acercó a nosotros en busca de una palabra de aliento y una esperanza cuando ya la creían perdida.

A mis amigos del alma, quienes cuando parecía que todo se tornaba oscuro me recordaban lo maravilloso que es haber llegado a este mundo, y buscar fehacientemente un motivo para continuar con la travesía de la vida, gracias a todos ustedes.

A Dios y a la vida, por crear en mi un espíritu de lucha y búsqueda constante, por darme la oportunidad de haber llegado a este momento de mi vida y creer que es posible aportar algo a este mundo.

Gracias a todas las personas que aportaron algo a mi vida y que de alguna manera se quedan con algo de mí, finalmente a este hospital, quien aporta tanto y a veces con tan poco y que nos deja a mí y a mis compañeros grandes enseñanzas profesionales y para la vida.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
3. JUSTIFICACION.....	16
4. FUNDAMENTO TEORICO (ANTECEDENTES).....	17
5. OBJETIVO GENERAL.....	24
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	24
7. HIPOTESIS.....	24
8. METODOLOGÍA.....	25
a) Definiciones operacionales (Operacionalización de variables).....	25
b) Tipo y diseño general del estudio.....	26
c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis observación.....	26
d) Criterios de inclusión y exclusión.....	27
e) Intervención propuesta	27
f) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	28
g) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.....	28
9. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	29
10. RESULTADOS.....	30
11. DISCUSION.....	36
12. CONCLUSIONES.....	38
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	42
15. PRESUPUESTO.....	43
16. ANEXOS.....	44

INTRODUCCION

La Enterocolitis necrosante (ECN) es un síndrome de necrosis intestinal aguda cuya etiología se desconoce. Su patogenia es compleja y multifactorial, siendo la emergencia gastrointestinal más común en recién nacidos. (1)

La ECN y la perforación intestinal en recién nacidos con muy bajo peso son emergencias que comúnmente conllevan una alta tasa de mortalidad y morbilidad. La incidencia de ECN en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) va de un rango de 1% a 7.7%, con 90% de los casos que ocurren entre neonatos prematuros. La incidencia de ECN entre neonatos de muy bajo peso al nacimiento es de 10.1%, con una mortalidad que llega hasta 54% entre neonatos con ECN estadio III. La morbilidad posoperatoria llega a un rango de 47%. (2)

La ECN es un problema que afecta neonatos de muy bajo peso al nacimiento, con una alta incidencia que llega a ser de 2.6% a 28% de estos neonatos. La patogenia precisa de la ECN es desconocida, siendo considerada una enfermedad multifactorial donde tres factores se han propuesto como los causantes de esta; presencia de un microorganismo patógeno, inicio de la alimentación enteral y alteración en la integridad de la mucosa entérica. (3)

El sexo, la raza, la situación geográfica, el clima y la estación del año no desempeñan un papel determinante en la incidencia o el curso de la ECN. (1)

La prematuridad es el mayor factor de riesgo, siendo la edad gestacional media de los lactantes con ECN de 30 a 32 semanas, en general con peso adecuado para la edad gestacional. Más del 90 % de los afectados ha recibido alimentación antes del comienzo del proceso.(1)

Los recién nacidos expuestos a la cocaína tienen un riesgo 2.5 veces mayor de ECN, donde juegan un papel importante las acciones vasoconstrictoras y hemodinámicas de la cocaína para promover la isquemia intestinal. (1)

La mortalidad global es un 9 a 28%, independientemente del tratamiento médico o quirúrgico recibido, alcanzando una mortalidad de 45% en niños con peso de < de 1000g, en menores de <750g la mortalidad puede ser aún mayor. Encontrándose que a excepción de la exposición a la cocaína, la prematuridad es el único factor de riesgo demostrado que aumenta el riesgo de ECN, que se traduce a inmadurez del tracto gastrointestinal. (1)

Otros factores de riesgo asociados son asfixia perinatal, hipotensión, policitemia, síndrome de hiperviscosidad, cateterización de los vasos umbilicales, exanguinotransfusión, patógenos bacterianos y víricos, alimentación enteral, conducto arterioso permeable, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatías congénitas cianógenas, síndrome de dificultad respiratoria.(1)

Los hallazgos clínicos sistémicos encontrados en el paciente son temperatura inestable, apnea, bradicardia, acidosis metabólica, hipotensión, coagulación intravascular diseminada. Se encuentra como hallazgos intestinales aumento de retención gástrica antes de toma de leche, distensión abdominal, sangre en las heces, ausencia de ruidos intestinales y/o dolor o masas a la palpación de abdominal. Radiológicamente se puede encontrar íleo, neumatosis intestinal, gas en la vena porta, ascitis, neumoperitoneo. (1)

La aplicación de protocolos terapéuticos estándar con criterios para el tratamiento médico y la intervención quirúrgica, así como el elevado índice de sospecha y las

mejoras generales en las salas de UCIN han ayudado a reducir las tasas de mortalidad.

Los lactantes expuestos a la cocaína que desarrollan ECN tienen una incidencia significativamente mayor de gangrena masiva, perforación y mortalidad que los no expuestos a la droga. (1)

Los estudios epidemiológicos de casos y controles han revelado que factores como ser hijo de madre con toxemia gravídica, asfixia, persistencia de conducto arterioso, cateterismo umbilical, solo ubican al paciente en una población de recién nacidos de alto riesgo, mientras que la exposición prenatal a la cocaína y la prematuridad si están estudiados como factores de riesgo directos para desarrollar ECN.(1)

Las causas de la ECN no están bien definidas, y se considera que es secundaria a lesión de la mucosa intestinal secundaria a varios factores (isquemia, sustrato luminal, infección) y una deficiencia de mecanismos protectores del huésped ante dicha lesión. (4)

Se ha asociado la alimentación enteral en la patogenia de la ECN debido a que casi todos los pacientes prematuros que han desarrollado el proceso han recibido alimentación enteral.(4)

La flora bacteriana también está implicada en la patogenia debido a la liberación de endotoxinas y citocinas mediante la proliferación de los gérmenes de colonización, y la fermentación bacteriana con distensión gaseosa.(5)

El factor activador plaquetario y otros mediadores inflamatorios también están implicados en la fisiopatología de la ECN. (5)

Para el diagnóstico de la enfermedad se dispone de los estadios de Bell en donde se incluyen signos y síntomas clínicos, radiográficos y de laboratorio para estadificar la enfermedad y a partir de aquí instaurar un manejo.

TABLA 1. ESTADIOS DE BELL PARA ECN

ETAPAS	CLASIFICACION	SIGNOS		RADIOGRAFIA
		SISTEMICOS	INTESTINALES	
IA	Sospecha de ECN	Inestabilidad de temperatura, apnea, bradicardia, letargia	Residuo gástrico aumentado, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta en heces +	Normal o leve distensión abdominal
IB	Sospecha de ECN	Igual que anterior	Rectorragia macroscópica	Igual que el anterior
IIA	ECN confirmada enfermedad leve	Igual que anterior	Agregar ausencia de ruidos hidroaereos con o sin ausencia de sensibilidad abdominal	Dilatación intestinal, íleo y neumatosis
IIB	ECN confirmada	Agregar	Agregar:	Portograma

	enfermedad moderada	acidosis metabólica y trombocitopenia leve	ausencia de ruidos intestinales, abdomen sensible, con o sin masa abdominal palpable	aéreo con o sin ascitis
IIIA	ECN avanzada	Agregar: hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis respiratoria o metabólica, CID, neutropenia	Agregar: signos de peritonitis, gran sensibilidad abdominal, distensión abdominal	Ascitis definida
IIIB	ECN avanzada Intestino perforado	Igual que IIIA	Igual que IIIA	Igual que IIB + Neumoperitoneo

El tratamiento del que se dispone actualmente se debe llevar a cabo en una unidad de cuidados intensivos neonatales, manteniendo una adecuada función respiratoria y cardiovascular, siendo en este aspecto considerado a veces necesario el apoyo

farmacológico con dosis bajas de dopamina (3-5mcg/kg/min) lo anterior para optimizar su efecto sobre el flujo sanguíneo esplácnico y renal. Mantener asimismo una adecuada función metabólica, y en el aspecto nutricional se recomienda suspender toda la alimentación GI y descomprimir el intestino con la colocación de sonda orogastrica. Se deben realizar cultivos de sangre, orina, heces y líquido cefalorraquídeo en busca de signos de infección, y remitirlas para cultivo y antibiograma. Se recomienda cubrir de inmediato con ampicilina, gentamicina y clidamicina para cubrir la mayor parte de la flora intestinal. Siendo utilizadas más recientemente antibióticos como piperacilina + tazobactam por su amplio espectro y su posibilidad para usarlo como fármaco único.(6)

La función gastrointestinal se valora mediante tomas de radiografías cada 6 a 8 horas, los primeros 3 días, valorando datos de isquemia o perforación intestinal que ameriten realizar una intervención quirúrgica.(1)

En cuanto al empleo de otras medidas terapéuticas se sabe que los probióticos pueden prevenir la ECN favoreciendo la colonización del intestino con microorganismos benéficos, previniendo la colonización por patógenos, mejorando la maduración y la función de la barrera mucosa intestinal, y modulando el sistema inmunológico (Ej. Receptores TLR4, factor KB nuclear, citocinas inflamatorias).(6)

Se sabe que posterior al nacimiento el intestino es colonizado con organismos probióticos tales como lactobacilos y bifidobacterias. Los probióticos sobrerregulan la inmunidad local y sistémica, incrementando citocinas antiinflamatorias y permeabilidad intestinal a bacterias y toxinas, y suprimir patógenos asociados a ECN. (4)

Los probióticos son microorganismos miembros del genero de lacto bacilos, bifidobacterias y estreptococos. Estas bacterias son fermentadores, obligatorios o anaerobios facultativos, los cuales son típicamente inmóviles y de varias formas. Producen acido láctico. Sus inherentes características biológicas les permiten predominar y prevalecer sobre los microorganismos potencialmente patógenos para el tracto digestivo humano. Hay actualmente hipótesis sobre estos microorganismos de que generan pequeños bioproductos moleculares metabólicos con beneficios sobre la regulación de las funciones biológicas del huésped, incluyendo ácidos grasos de cadena corta como el butirato. Estos bioproductos metabólicos son referidos como postbioticos y pueden tener función biológica como moduladores inmunológicos. Las bacterias probióticas mas estudiadas a citar son *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus termophilus*. Estas bacterias probióticas son biológicamente diferentes que los gramnegativos, móviles, no productores de acido láctico como *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y especies de *Proteus*, los cuales también se encuentran en el sistema digestivo humano. Estas bacterias potencialmente dañinas pueden traslocarse atraves del epitelio intestinal pudiendo resultar en enfermedades en los humanos.(8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se llevo a cabo un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes que ingresaron a UCIN y Neonatos del Hospital General de Acapulco en el periodo de Octubre de 2008 a Octubre de 2010, en los cuales se busco aquellos pacientes que fueran menores de 34 semanas de gestación y menores de 1500 gramos de peso, posteriormente se analizo la información recabada de dichos expedientes y se encontró lo siguiente:

Encontramos una frecuencia de pacientes prematuros de sexo masculino de 49% (50) contra 51% (52) de sexo femenino, de un total de 102 encontrados. (N= 102).

En cuanto a la mortalidad general por cualquier causa en este grupo de pacientes encontramos una tasa de mortalidad de 30.4% (31/102)

Se encontró además que de este 30.4% de fallecimientos por cualquier causa en este grupo de neonatos prematuros, hubo asociación con ECN en un 48% (15/31), generando una mortalidad global por ECN de 14.7%.

Se encontró además que de estos neonatos pretermino un porcentaje de 16.7% (17/102) se encontró en un rango de peso de 700g a 1000g, clasificándolos como Recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. El resto 83.3% (85) (N=102) se encontró con un peso de 1001 a 1500g.

Con lo anterior y tomando en cuenta los antecedentes de nuestro hospital en cuanto a la incidencia de morbilidad y mortalidad por ECN, considero que los planes de manejo para nuestros pacientes distan mucho de lograr una disminución significativa de padecer ECN en pacientes prematuros que ingresan a nuestro hospital por cualquier causa. Por lo anterior y ante la evidencia obtenida y

documentada, creemos conveniente instaurar como parte del manejo de nuestros pacientes la administración vía enteral de probióticos.

Este estudio fue diseñado para implementar de forma segura el uso de probióticos en neonatos prematuros de menos de 34 SDG y menos de 1500g que ingresan a nuestro hospital con el fin de disminuir la morbimortalidad por Enterocolitis Necrosante en nuestros pacientes.

JUSTIFICACION

Este estudio está encaminado a lograr instaurar como parte del manejo de nuestros pacientes prematuros menores de 34 semanas de gestación y menores de 1500g el uso de probióticos con la finalidad de ver disminuida la incidencia y mortalidad por ECN en nuestras salas de neonatos y UCIN, debido a que consideramos que la mortalidad y morbilidad por ECN de nuestro hospital superan lo registrado a nivel mundial, con un 14.7% contra un 7-10%.

Asimismo consideramos que la instauración de tratamiento con probióticos puede contribuir a disminuir los días de estancia intrahospitalaria con una integración a la alimentación enteral en un menor tiempo con respecto al manejo habitual de la ECN, donde los días de ayuno se pueden prolongar tanto como 1 a 2 semanas, lo cual implica mas días de estancia en un área de terapia intensiva, así como tratamiento con nutrición parenteral total, entre otros, lo cual contribuye a incrementar el riesgo de nuestros pacientes, ya que implica mayor invasión con procedimientos tales como colocación de catéteres venosos centrales, riesgo de infección por manipulación de dichos materiales, sangrado o riesgo de ocasionar lesiones tales como neumotórax al colocar catéter venoso central, que a su vez contribuye a empeorar el cuadro clínico y pronostico de nuestro paciente prematuro el cual de por si se encuentra en desventaja debido a una inmadurez del sistema inmune y en general inmadurez multiorgánica.

FUNDAMENTO TEORICO

ANTECEDENTES

Se ha encontrado de acuerdo a revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y controlados una mortalidad menor, así como incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) y tiempo más corto hasta la alimentación completa después de la suplementación con probióticos en neonatos pretermino (< 34 semanas de gestación) con muy bajo peso al nacer (MBPN) peso menor de 1500g. (7)

Los probióticos pueden prevenir la ECN favoreciendo la colonización del intestino con microorganismos benéficos, previniendo la colonización por patógenos, mejorando la maduración y la función de la barrera mucosa intestinal, y modulando el sistema inmunológico (Ej. Receptores TLR4, factor KB nuclear, citocinas inflamatorias).(7)

Se revisaron 11 estudios que incluyeron 2176 neonatos, encontrando una proporción mayor de neonatos del grupo control sin probióticos que desarrollo ECN en comparación con el grupo de probióticos (71 (6.56%) de 1082 vs 26 (2.37%) de 1094).(7)

Se reunieron los datos de 9 estudios (N=2051) encontrando una disminución del riesgo de muerte por todas las causas en el grupo de probióticos versus control (RR: 0.42 (IC 95%: 0.29 a 0.62): $p < 0.00001$).(7)

Análisis de sensibilidad de 5 estudios (N=1712) mostro disminución significativa de la ECN en el grupo de probióticos (0.29 (IC 95%: 0.17 a 0.49); $p < 0.00001$) y de la mortalidad (0.39 (IC 95%: 0.25 a 0.59); $p < 0.00001$).(7)

La alimentación con leche materna ha demostrado reducir la incidencia de ECN, mas no erradicarla. Se encontró en este estudio que 3 de 4 neonatos que recibieron leche materna exclusiva, presentaron ECN, lo cual se atribuyo a deficiencia de interleucina 10. En este estudio se administraron los probióticos Bifidobacterias y lactobalillus, que han mostrados inducir producción de interleucina 10, atribuyendo que la administración de estos probióticos con leche materna crean un efecto sinérgico que inhibe la respuesta inflamatoria en ECN.(11)

El intestino del recién nacido es estéril al nacimiento, la colonización bacteriana inicia inmediato después del nacimiento. Los neonatos pretermino frecuentemente adquieren flora “normal” aberrante posiblemente causada por restricción a la alimentación enteral o uso de antibióticos, los cuales contribuyen como factores de riesgo para desarrollar ECN en neonatos pretermino, lo anterior es la razón del uso de suplementos probióticos.

Posterior al nacimiento el intestino es colonizado con organismos probióticos tales como lacto bacilos y bifidobacterias. Los probióticos sobregulan la inmunidad local y sistémica, incrementando citocinas antiinflamatorias y permeabilidad intestinal a bacterias y toxinas, y suprimir patógenos asociados a ECN. Los probióticos son susceptibles a antibióticos, lo cual puede explicar como el uso prolongado de antibióticos se asocia a ECN y muerte. Los autores de un artículo de revisión de Cochrane recomiendan el empleo de probióticos para neonatos de 1000 g de peso al nacimiento, pero también se recomienda por otros investigadores en neonatos más pequeños, encontrando reducción de mortalidad en neonatos de 500 a 750 g. (8)

Similar que en el feto un neonato al tiempo de nacimiento tiene un tracto gastrointestinal estéril, pero la colonización por bacterias ocurre rápidamente. La

edad gestacional del recién nacido y modo de nacimiento, así como la alimentación tienen un efecto significativo en este proceso. Los neonatos quienes nacen por cesárea, pretermino o expuestos en periodo perinatal o posnatal a antibióticos tienen un retraso en la colonización intestinal por probióticos. Cuando el nacimiento es por vía vaginal así como neonatos alimentados al seno materno o con formula láctea infantil tienen un similar patrón de colonización bacteriana a las 48 horas de vida. Sin embargo para los 7 días de vida, aproximadamente dos terceras partes de los neonatos alimentados con formula láctea tienen un predominio de bacteroides fragilis, comparado con solo 22% de los neonatos alimentados con seno materno.(9)

Mas allá del final del primer mes de vida en países desarrollados los niños alimentados al seno materno se encuentra que tienen colonización predominante por bifidobacterias, mientras que los niños alimentados con formula láctea tienen igual colonización intestinal por bacteroides y especies de bifidobacterias. Sin embargo se encuentra que en países ricos y desarrollados las diferencias son menos pronunciadas entre ambos.(9)

La composición de la microflora intestinal no cambia significativamente después de la infancia. Sin embargo la composición de la flora fecal en niños mayores y en adultos es menos variable y no depende de la dieta. De hecho, más allá de la infancia las concentraciones de bacterias en el colon son de 10¹² unidades formadoras de colonias por ml de contenido intestinal, y bacterias anaerobias más en número que aerobios coliformes. Hay típicamente 500 diferentes especies de bacterias que contribuyen a la colonización de la microflora del colon del adulto, pero 99% de la microflora está dada por 30 a 40 especies.(9)

Hace más de 30 años se identificó la colonización bacteriana como uno de 3 factores críticos (además de lesión de la mucosa e inicio de la alimentación enteral) que predisponen al recién nacido a padecer ECN. (10)

Desde ese tiempo se da soporte de que esta patología es mediada al menos en parte por microbios intestinales. Esta evidencia incluye el reporte de que se encuentra además bacteriemia y endotoxemia en neonatos infectados y la imagen patognomónica de neumatosis intestinal, lo cual probablemente representa gas producido por fermentación bacteriana. A pesar de que desde hace tres décadas se ha buscado identificar los microorganismos causantes de ECN, tanto en hemocultivos, cultivo de líquido peritoneal o contenido intestinal en pacientes con ECN, los resultados de los investigadores han sido muy variables. En tres reportes de Lancet de hace 30 años se demostró la presencia de especies de clostridios en muestras de neonatos con ECN, desde ese tiempo los resultados de muchos otros investigadores han dado soporte al rol que juegan las especies de clostridios (incluyendo *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium neonatale*) en la patogénesis de ECN. De aquí que se ha sugerido que el gas que se encuentra en la neumatosis intestinal es producido por especies de *Clostridium* en pacientes afectados. Se encontró que cuando se logra aislar en cultivo *Clostridium perfringens* en sangre o líquido peritoneal de pacientes infectados la enfermedad lleva un curso más severo. Sin embargo otros investigadores no han encontrado diferencias significativas cuando se ha aislado especies de *Clostridium* u otros microorganismos en pacientes con ECN y grupos control sanos.(10)

En general, con respecto al aislamiento de especies de *Clostridium* u otras especies, se han aislado diferentes microorganismos en cultivos de pacientes con ECN, y no se ha encontrado diferencias significativas respecto a especies consideradas

normales del tracto gastrointestinal. Dentro de esta lista de microorganismos se encuentran *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Pseudomona sp*, *C. Difficile*, y *Estafilococcus epidermidis*. Se ha postulado además el posible papel que juegan los virus dentro de la patogénesis de ECN, debido a que existen pocos estudios donde se han encontrado especies como coronavirus dentro de muestras de materia fecal y segmentos de intestino resecado de pacientes con ECN. Subsecuentemente otros estudios han encontrado asociación de otros virus con ECN, tales como virus coxsackie B2, rotavirus, torovirus, astrovirus y echovirus 22, sin embargo han sido pocos los estudios que se han enfocado a buscar la asociación de estos virus con la patogénesis de ECN, en parte debido a las dificultades inherentes del estudio de los virus, por lo que el papel que estos juegan en el desarrollo de ECN es aún incierto.(10)

En numerosos estudios adicionales se ha buscado comprobar el papel que juegan los microorganismos en la patogénesis de ECN, encontrando en estudios recientes que a nivel molecular existen receptores Toll-like (TLRs) que contribuyen a la fisiopatología de ECN. Estos receptores son glicoproteínas que permiten a las células del sistema inmune innato reconocer moléculas derivadas de microbios tales como lipopolisacaridos, bacterias flageladas, proteínas o ácidos nucleicos bacterianos.(10)

En años recientes se encontró el papel que juegan los receptores TLR4 en la activación de la patogénesis de ECN, Jilling et al (41) encontró que la expresión de TLR4 se encuentra incrementada en el enterocito después del nacimiento en animales con factores de riesgo de ECN (por ejemplo alimentación con formula láctea, estrés ambiental) asimismo la expresión de TLR4 en enterocitos de

pacientes alimentados al seno materno disminuía gradualmente durante los primeros tres días de vida.(10)

Se encontró que la expresión de TLR4 se encontraba incrementada en epitelio intestinal desecado de neonatos humanos con ECN. Así mismo se encontró que la expresión de TLR4 puede ser inducida por factor activador de plaquetas que previamente se había encontrado implicada en la patogénesis de ECN de causar lesión en la mucosa intestinal. Otros trabajos han encontrado que el óxido nítrico sintetasa inducible es sobre regulado en la presencia de microbios en el desarrollo experimental de ECN. En cuanto al papel de la inflamación el incremento del óxido nítrico sintetasa inducible se cree que genera intermediarios tóxicos del óxido nítrico que pueden comprometer la integridad de la mucosa intestinal. (10)

En las últimas décadas se ha tratado de dilucidar los microorganismos patógenos que se asocian a ECN, sin embargo solo aproximadamente 20% de todas las especies se pueden manipular y cultivar en condiciones de laboratorio, por lo que se han buscado otras técnicas como búsqueda de genes tal como la subunidad ribosomal 16S de RNA, que se encuentra presente en células procariontes y es factible encontrar estas secuencias en diferentes especies de bacterias, excepto regiones hipervariables, por lo que amplificando estas secuencias de regiones de las regiones hipervariables se pueden encontrar “huellas digitales” que ayudan a la identificación de especies particulares en un diverso contexto de muestras biológicas tales como materia fecal.(10)

Estos estudios han encontrado conclusiones relevantes respecto a ECN, en primer lugar el número de especies presentes dentro del intestino del recién nacido es baja, estimando que en el intestino adulto hay un rango de 100 a 1000 especies diferentes.(10)

Se ha encontrado que en tracto gastrointestinal del neonato de muy bajo peso al nacimiento tiene menos de 20 especies de bacterias. En segundo lugar el perfil de los microbios del intestino en el primer mes tiene una marcada variabilidad, sin embargo a los 6 a 12 meses de edad, estas variaciones son menos pronunciadas. Por lo anterior se cree que cambios pequeños en las frágiles comunidades de microorganismos de los recién nacidos se correlaciona con el inicio de ECN.(10)

OBJETIVO GENERAL

1. Implementar de forma segura el uso de Probióticos en el manejo y prevención de pacientes neonatos prematuros que ingresan a nuestro hospital y que se encuentran en riesgo de desarrollar ECN.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Comparar la incidencia y mortalidad por ECN en pacientes neonatos prematuros que ingresan a nuestro hospital antes y después de la intervención.

HIPOTESIS

El empleo de probióticos en la prevención y tratamiento de ECN en neonatos prematuros menores de 34 SDG y menores de 1500g que ingresan al HGA disminuye la mortalidad por ECN en un 30%.

METODOLOGIA

a) OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable Dependiente: Enterocolitis necrosante

Variable independiente: probióticos, mortalidad, edad gestacional, sexo, peso

VARIABLE	DEFINICION	
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
ENTEROCOLITIS NECROZANTE	Proceso inflamatorio intestinal agudo que se produce fundamentalmente en neonatos con bajo peso al nacer, caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa gastrointestinal, que puede conducir a perforación o peritonitis	Pacientes que presenten ECN en estadio IIA
PROBIOTICOS	Suplemento oral o producto alimenticio que contiene un número de microorganismos vivos que alteran la microflora intestinal del huésped y tienen efectos potenciales en beneficio a la salud.	
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Se referirá en el instrumento de recolección de datos
SEMANAS DE GESTACION	Edad en semanas calculadas al nacimiento	
PESO	Cantidad que por ley o convenio debe pesar una cosa	

MORTALIDAD	Numero proporcional de defunciones en población o tiempo determinados	
-------------------	---	--

b) TIPO Y DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio experimental, antes / después

c) UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se llevo a cabo en todos los pacientes neonatos que ingresen a sala de neonatos de un hospital de segundo nivel, con una edad gestacional de menos de 34 semanas y un peso de menos de 1500 g, que se encuentren cursando sus primeros días de vida extrauterina, en el periodo de julio de 2011 a enero de 2012.

MUESTRA

Por conveniencia hasta alcanzar tamaño de muestra convencional de 20 pacientes

d) CRITERIOS DE INCLUSION:

Recién nacidos:

Con menos de 34 SDG

Menos de 1500 G

Aceptación mediante consentimiento informado por parte de los padres

CRITERIOR DE EXCLUSION;

Malformaciones congénitas:

Atresia esofágica

Hernia diafragmática

Gastrosquisis

Onfalocele

Malformaciones incompatibles con la vida:

Trisomía 13

Trisomia 18.

Asfixia perinatal

Dificultad respiratoria severa

CRITERIOS DE ELIMINACION

Traslado a otro hospital

Alta voluntaria

e) INTERVENCION

Empleo de probióticos *Saccharomyces boulardii* a dosis de 10^9 /kg desde el nacimiento hasta el momento de egreso diluidos en leche maternizada o fórmula láctea para prematuro.

METODO

Se administró por sonda orogástrica la dosis indicada de probióticos una vez al día en dilución con leche materna o formula láctea para prematuro, independiente de la

indicación médica de alimentación por vía enteral o medicación ya instalada por cualquier vía. Se realizara desde su ingreso hasta su egreso del hospital. Se suspenderá la administración del medicamento ante datos clínicos y radiográficos de ECN estadio IIA, oclusión intestinal o perforación intestinal.

f) PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE INFORMACION

TECNICA O INSTRUMENTO

Se llevó una hoja control de cada paciente que ingrese anexada a su expediente, donde se registraron datos generales del paciente, diagnostico de ingreso, perímetro abdominal medido diariamente, diagnostico de egreso, fecha de nacimiento, fecha de ingreso al hospital y fecha de egreso del mismo.

g) CONSIDERACIONES ETICAS

Confidencialidad con el paciente. Se integró a cada expediente una carta de consentimiento informado donde se explique la finalidad y los beneficios del tratamiento con probióticos a pacientes prematuros menores de 34 SDG y peso menor de 1500g, dicho formato se encuentra en anexo 2.

PLAN DE ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS ESTADISTICO

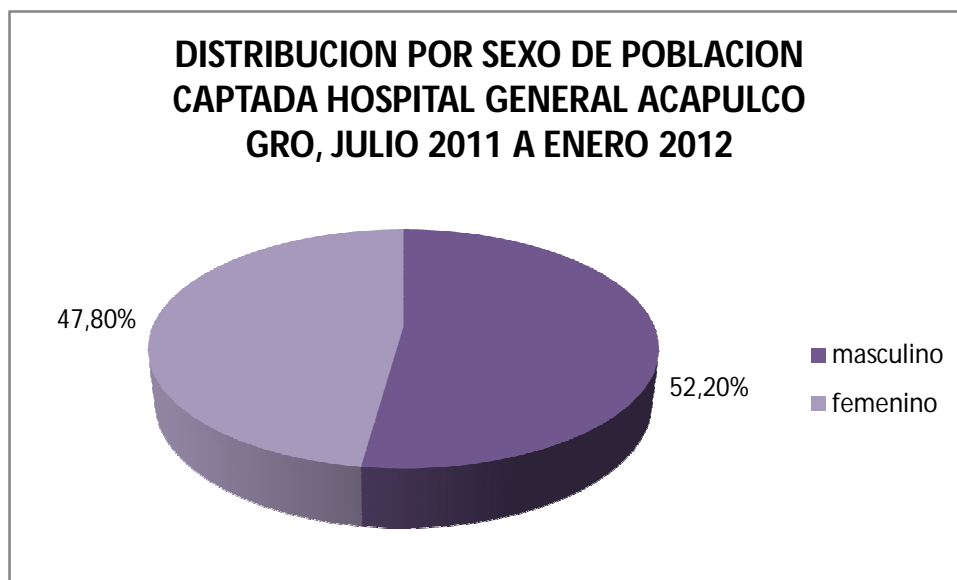
Los datos se capturaron y validaron mediante el programa EPI DATA versión 3.1 y el programa estadístico ciet map.

Se saco frecuencia de proporciones de mortalidad hospitalaria antes del empleo de probioticos y posterior a este en el periodo previsto.

RESULTADOS

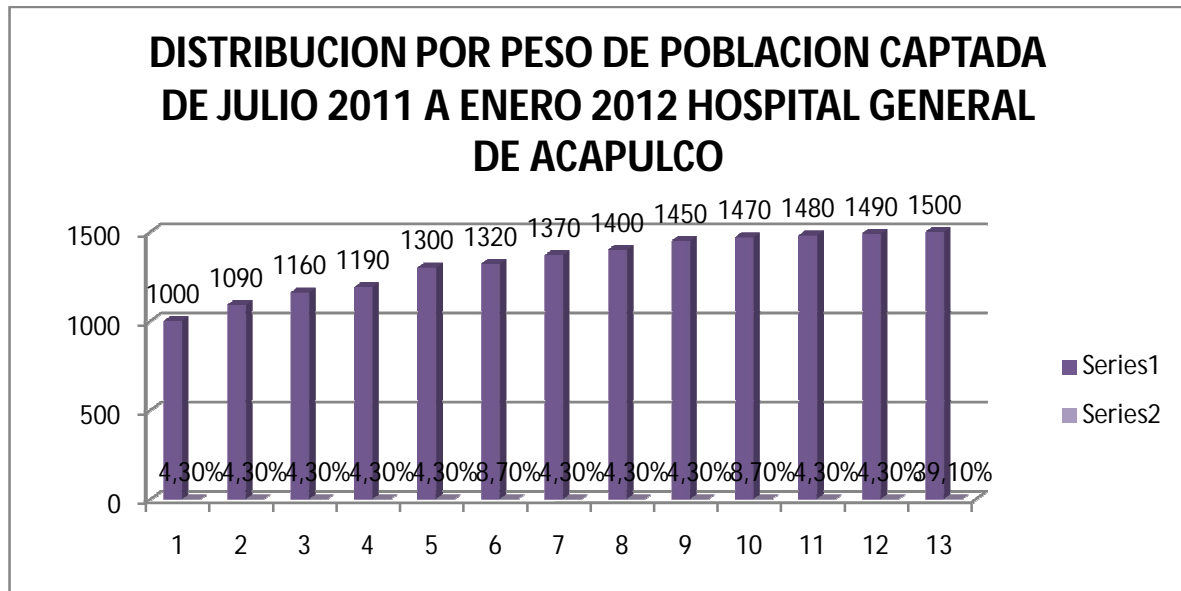
Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 23 pacientes, sin encontrar ninguna diferencia en las características sociodemográficas de los pacientes.

Se encontró una frecuencia de pacientes prematuros de sexo masculino de 52.2% (12), contra 47.8% (11), de un total de 23 encontrados. (N=23)



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

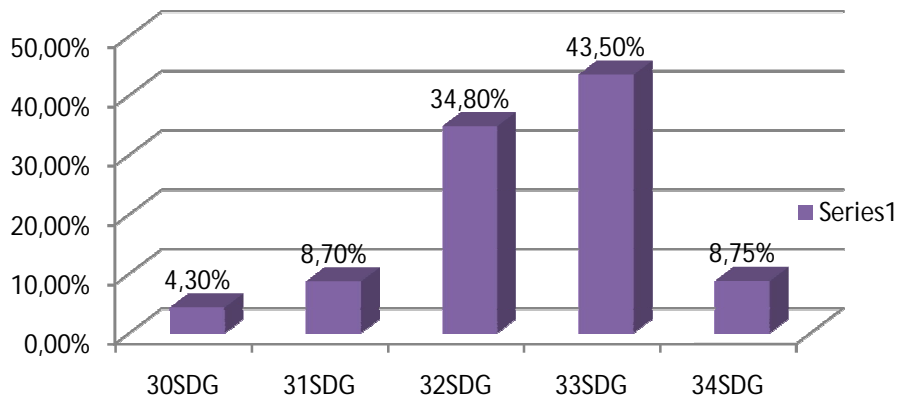
En la población estudiada se encontró la siguiente distribución por peso, con un rango de 1000g a 1500g.



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

En cuanto a la distribución por edad gestacional se encontró una frecuencia de 4.3% para 1 paciente de 30 SDG, 8.7% para 2 pacientes de 31 SDG, 34.8% para 8 pacientes de 32 SDG, 43.5% para 10 pacientes de 33 SDG y 8.7% para 2 pacientes de 34 SDG.

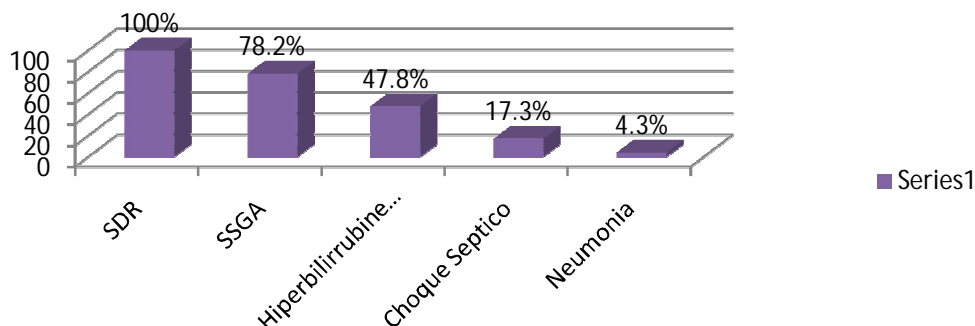
DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL DE POBLACION CAPTADA EN PERIODO JULIO 2011 a ENERO 2012 HGA



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

En cuanto a las diferentes patologías registradas en los pacientes estudiados, se encontró que un 100% (23/23) tuvieron diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria secundario a enfermedad de membrana hialina, Sepsis sin germen aislado en un 78.2% (18/23), neumonía en un 4.3% (1/23), enterocolitis necrotizante en un 13% (3/23), choque séptico en 17.3% (4/23), hiperbilirrubinemia en un 47.8% (11/23).

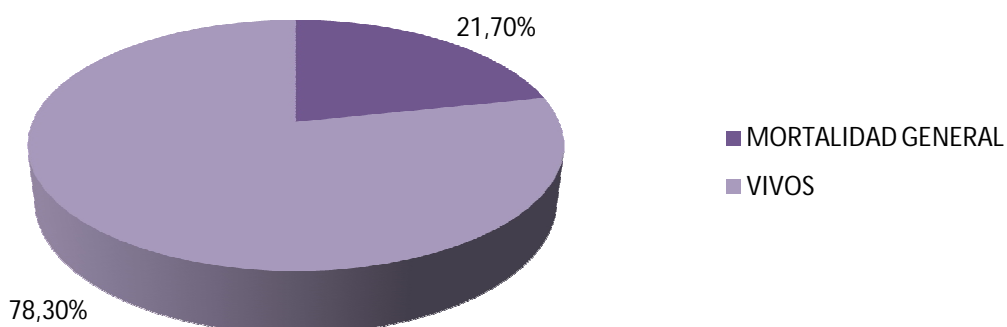
INCIDENCIA DE PATOLOGIAS EN LA POBLACION CAPTADA EN HGA JULIO 2011 A ENERO 2012



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

Se encontró que una vez administrado el medicamento en estudio (probióticos), la mortalidad global por cualquier causa en los casos captados fue de 21.7% (5/23).

MORTALIDAD GLOBAL EN POBLACION CAPTADA PERIODO JULIO 2011 A OCTUBRE 2012, INTERVENCION ADMINISTRACION DE PROBIOTICOS



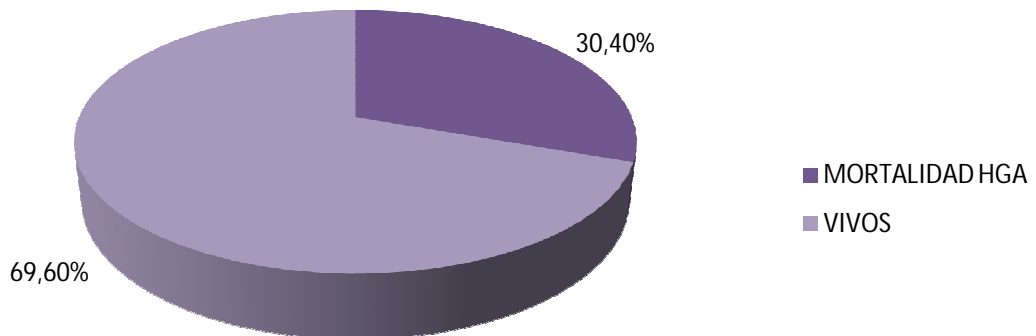
FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

Respecto a la mortalidad asociada a Enterocolitis necrotizante posterior a la administración de probióticos se encontró un 8.7% (2/23) respecto a la población global.



Se reviso la mortalidad de los últimos dos años en el Hospital General de Acapulco y se encontró una mortalidad por cualquier causa de 30.4% (31/102), en población de pacientes prematuros menores de 34 SDG y peso menor de 1500 g.

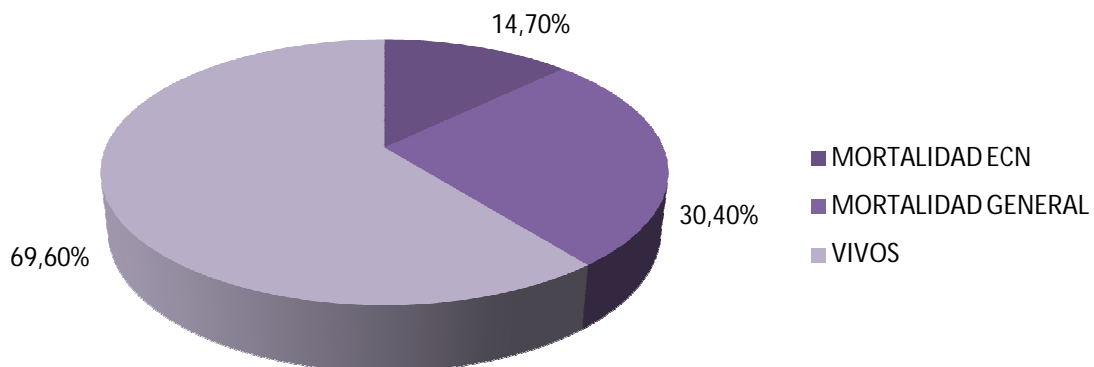
MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA EN PREMATUROS DE HGA OCTUBRE 2008-OCTUBRE 2010



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

En cuanto a la mortalidad asociada a Enterocolitis necrotizante en pacientes del Hospital General de Acapulco durante el periodo de octubre 2008 a octubre 2010, se encontró una frecuencia de 14.7% (15/31).

MORTALIDAD ASOCIADA A ECN EN POBLACION DE HGA, OCTUBRE 2008-OCTUBRE 2010



FUENTE: "EMPLEO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES PREMATUROS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENTEROCOLITIS NECROZANTE EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE LA SECRETARIA DE SALUD EN ACAPULCO GUERRERO"

DISCUSION

Este estudio prospectivo de antes/después, se llevo a cabo para evaluar la eficacia de los probióticos y el implemento de estos como parte del manejo de los pacientes neonatos prematuros con peso bajo para edad gestacional que ingresan a salas de UCIN y Neonatos, quienes durante su estancia hospitalaria pueden desarrollar enterocolitis necrotizante, siendo la prematuridad el mayor factor de riesgo, encontrándose en la literatura una media en la edad gestacional de 32-33 SDG con peso adecuado para edad gestacional (1).

En cuanto a la distribución por sexo se encontró en los pacientes captados una frecuencia de 52.2% para sexo masculino contra un 47.8% para sexo femenino, sin encontrar una diferencia significativa respecto a la literatura mundial. (1)

Respecto a la mortalidad asociada a Enterocolitis necrotizante posterior a la administración de probióticos se encontró un 8.7% (2/23) respecto a la población global.

La mortalidad global por cualquier causa en el HGA encontrada durante el periodo de octubre 2008 a octubre 2010 fue de 30.4%, posterior a la administración de probióticos en la población captada durante el periodo de julio 2011 a enero 2012 se encontró una mortalidad general de 21.7%, encontrándonos con esta cifra dentro del rango esperado de mortalidad a nivel mundial que va de 9 a 28%, encontrando una disminución de 8.7%, que representa una disminución de mortalidad de 28.6%. Encontrando un valor de p de 0.40

En cuanto a la mortalidad asociada a ECN en el HGA durante el periodo de octubre 2008 a octubre 2010 se encontró un 14.7%, posterior a la administración de

probióticos durante el periodo de estudio de julio de 2011 a enero de 2012 se encontró una mortalidad asociada a ECN en la población de pacientes prematuros de 8,7%, alcanzando una disminución de la mortalidad de un 6%, que representa una reducción de 59.1% de mortalidad por ECN en este periodo. Encontrando un valor de p de 0.67.

CONCLUSIONES

Los probióticos se pueden emplear en pacientes neonatos prematuros menores de 34 semanas de gestación y menores de 1500 g, de forma segura y eficaz como parte del manejo para disminuir la incidencia y mortalidad por enterocolitis necrotizante.

La mortalidad por enterocolitis necrotizante encontrada en un hospital de segundo nivel de Acapulco Guerrero fue similar a la reportada en la literatura mundial.

Posterior a la administración de probióticos se encontró una disminución en la mortalidad general por cualquier causa en un 8.7% que representa 28.6% de disminución de mortalidad por cualquier causa y respecto a la mortalidad asociada a enterocolitis necrotizante se encontró una disminución de mortalidad en 6%, que representa un 59.1% de disminución de mortalidad asociada a ECN, sin embargo posterior a aplicar las pruebas de evaluación estadística se encontraron valores de p de 0.40 y 0.67 respectivamente, por lo que estadísticamente carece de peso, sin embargo lo anterior puede deberse a que el tamaño de muestra fue pequeño y el periodo de tiempo estudiados fue corto.

Los metaanálisis de que se dispone en la actualidad sugieren que es factible llevar a la práctica clínica el empleo de probióticos para disminuir la mortalidad en pacientes prematuros asociada a enterocolitis necrotizante dada su seguridad y eficacia probadas.

Se llevo este estudio en nuestros pacientes para evaluar la eficacia y seguridad del empleo de probióticos para disminuir la mortalidad asociada a ECN, encontrando disminución de esta en 28.6% de mortalidad por cualquier causa y 59.1% en

asociación a ECN respectivamente, por lo que concluyo que se logro el objetivo del estudio, encontrando que en los pacientes que fallecieron durante el periodo citado tuvieron todos como principal causa de muerte Prematurez, SDR secundaria a EMH, sepsis sin germen aislado y choque séptico, con asociación de ECN en solo dos de las defunciones.

No se encontraron complicaciones asociadas a al empleo de probióticos en nuestra población estudiada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cloherty J. P. Eichenwald E. C, Stark A. R. Manual de Neonatología, 6a edición, Ed. Wolters Kluwer, pp 600-608. 2008.
- 2.- Lilien L, Pietz J, Achanti B, Stepka E. K, Mehta S. K, Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20 years experience. *Pediatrics* 2007; 119; e164-e170.
- 3.- Hung-Chih Lin, Bai-Homg Su, An-Chyi Chen, Tsung-Wen Lin, Chang-Hai Tsai, Tsu-Fuh Yeh, William Oh. Oral probiotic reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115; 1-4.
- 4.- Soll, R. F. Probiotics: Are we ready for routine use? *Pediatrics* 2010;125;1071-1072.
- 5.- Kliegman R. M. The relationship of neonatal feeding practices and the pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2003;111;671-672.
- 6.- Guías nacionales de neonatología, Chile 2005. En: [http://prematuros.cl/guiasneo/enterocolitisnecrotizante.html\(1de6\)](http://prematuros.cl/guiasneo/enterocolitisnecrotizante.html(1de6)) Fecha de acceso: 10-05-2006.
- 7.- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125;921-930.

8.- Thomas D. W, Greer F. R. Probiotics and prebiotics in pediatrics. Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition. Pediatrics 2010;126;1217-1231.

9.- Tarnow-Mordi W. O, Wilkinson D. Trivedi A, Brok J. Probiotics Reduce All-Cause Mortality and Necrotizing Enterocolitis: It is Time to Change Practice. Pediatrics 2010;125;1086-1070; originally published online Apr 19,2010; DOI: 10.1542/peds.2009-2151.

10.- Morowitz M. J, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu D. C. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis.. Pediatrics 2010;125;777-785.

11.- Hung-Chih Lin, Chyong-Hsin Hsu, Hsiu-Lin Chen, Mei-Yung Chung, Jen-Fu Hsu, Rey-in Lien, Lon-Yen Tsao, Chao-Huei Chen and Bai-Hong Su. Oral probiotic prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infant: A multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2008; 122; 693-700.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE
Revisión bibliográfica	x	x										
Revisión de protocolo	X	X	X	X	X							
Recolección de datos						X	X	X	X	X	X	X
Análisis de resultados												X
Recolección de informe final												X
Presentación de resultados												X

PRESUPUESTO

R E C U R S O S	
HUMANOS	<ol style="list-style-type: none">1. Investigador de le tesis2. Asesor Conceptual3. Asesor Metodológico4. Colaboradores
MATERIALES	<ul style="list-style-type: none">-Expedientes clínicos del archivo hospitalario.-Formato de recolección de datos (ANEXO 1).-Fotocopias de artículos de referencia bibliográfica.-Computadora para la creación del archivo de protocolo de investigación.-Impresora, tinta y hojas blancas.
FINANCIEROS	<ul style="list-style-type: none">-Probióticos

ANEXOS

ANEXO 1.

NOMBRE:

No. Expediente:

FECHA NACIMIENTO	DIAGNOSTICO INGRESO	SEMANAS GESTACION	PESO NACIMIENTO

GENERO	FECHA SUSPENSION PROBIOTICO (CAUSA)	DIAGNOSTICO (FECHA)	EGRESO	PESO AL EGRESO

ANEXO 2.

SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO
Subsecretaria de regulación y fomento sanitario
Dirección General de Regulación de los Servicios de Salud
Servicios Estatales de Salud
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO
"CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION"

Acapulco Gro ----- de----- del 2011

EL SUSCRITO: -----AUTORIZA AL PERSONAL
DE SALUD DEL SERVICIO DE-----

PARA QUE SE ME PRACTIQUE-----

EN LA INTELIGENCIA DE QUE NO DESCONOZCO LOS RIESGOS A LOS QUE
QUEDO SUJETO POR EL PROCEDIMIENTO Y SE ME HA ADVERTIDO E
INFORMADO DE LOS RIESGOS QUE ELLO IMPLICA LO CUAL CONSISTE EN

Y COMO BENEFICIO-----

LO QUE CONTRIBUYE A LA MEJORA DE MI SALUD Y LA RAPIDA INTEGRACION A MI
VIDA COTIDIANA.

A C E P T O

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA