



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**“USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS \leq 1500g.”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. CARMINA SARISOL GARCÍA PÉREZ

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO, D. F.

2010



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.



DR .CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
NEONATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

DR LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
DIRECTOR DE TESIS.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”



AGRADECIMIENTOS

A los bebés que cada día nos enseñan a preservar la vida y con respeto para sus padres.

A ti que eres el motor de mi vida y has estado en los mejores momentos de mi vida, gracias mamá y familia.

A la persona que sueña cada día a mi lado y me enseña que la vida tiene sentido sólo por tener el placer de estar a su lado.



INDICE

Capitulo 1	Página
1.1 Introducción	6
1.2 Resumen	6-7
Capitulo 2	
2. 1 Planteamiento del problema	8
Capitulo 3	
3.1 Marco Teórico	9-16
Capitulo 4	
4.1 Objetivos	17
4.2 Hipótesis	17
4.3 Justificación	18
Capitulo 5	
5.1 Material y Métodos	19
5.2 Diseño del estudio	19
5.3 Lugar y duración	20
5.4 Criterios de inclusión y exclusión	20
5.5 Variables de estudio	21-25
5.6 Recolección de datos	26
5.7 Plan de análisis	24
5.8 Aspectos éticos	24



Capitulo 6	
6.1 Resultados	28-29
6.2 Discusión	30-32
Capitulo 7	
7.1 Conclusiones	33
BIBLIOGRAFIA	34-36
Anexos	37-46



CAPITULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de recién nacidos con peso $\leq 1500\text{g}$.

Con el objetivo de evaluar la utilidad de los probióticos en la disminución de la incidencia de enterocolitis necrosante, en pacientes en riesgo a presentarla.

El estudio se basa en la determinación de la frecuencia de enterocolitis necrosante en los recién nacidos con administración de probióticos vía enteral, para lo cual se plantea la siguiente hipótesis:

“El uso de probióticos multiespecie disminuirá la frecuencia de la enterocolitis necrosante en un 12% en RN con peso $\leq 1500\text{g}$.”

Plan de análisis:

Para las variables cuantitativas continuas y discretas se realizarán: promedio y desviación estándar.

Para las variables cualitativas: porcentaje.

Para evaluar el efecto se realizará: reducción del riesgo, riesgo relativo, riesgo.

1.2 RESUMEN

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con pacientes con peso $\leq 1500\text{gr}$. El estudio se basa en la determinación de la frecuencia de enterocolitis necrosante en los recién nacidos con administración de probióticos vía enteral, para lo cual se plantea la siguiente hipótesis:

“ El uso de probióticos multiespecie disminuirá la frecuencia de la enterocolitis necrosante en un 12% en RN prematuros con peso $< 1500\text{gr}$.”

Muestra: Todos los recién nacidos $\leq 1500\text{g}$ nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo Enero del 2007 a Junio 2010 que ingresaron a las unidades de cuidados intensivo e intermedio neonatal. Se determinó un número de 74 pacientes para el grupo de casos y 73 para el grupo control.



En relación a los grados de enterocolitis necrosante mayor o igual al estadio IIA no se encontró diferencia significativa aún cuando se mostró un número de 12 pacientes para el grupo control (RR 0.49 IC 95% 0.19–1.24), así como tampoco se observó disminución del riesgo para el grado de severidad. (RR 0.49 IC 95% 0.17-1.37) .No se encontraron diferencias significativas en las patologías maternas asociadas, se encontró diferencia significativa para displasia broncopulmonar para el grupo de estudio ($p= 0.008$) así mismo cuando se sumó enterocolitis y muerte (RR 0.41 IC 95% 0.19-0.88).



CAPITULO 2

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrosante es la segunda causa mas común de morbilidad en prematuros que requieren cuidados intensivos por periodos prolongados, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y médicas, la mortalidad y morbilidad debido a enterocolitis sigue siendo alta. ¹

Aproximadamente el 12% de los prematuros con peso al nacer menor de 1500g desarrollan enterocolitis y de estos un tercio pueden morir secundario a esta enfermedad. Encontrándose una relación inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso. ² La incidencia varía entre 0.3 a 2.4 por cada 1000 nacidos vivos y el 70% de los casos ocurre en prematuros. ³ Esta incidencia no ha cambiado en los últimos 20 años, recientes reportes han sugerido el incremento en la ocurrencia de enterocolitis en cerca de 9000 casos por año en EUA, causando la muerte secundaria a peritonitis, perforación, invasión bacteriana y sepsis, hasta en un 15 a 30%, incrementándose hasta al 100% en prematuros con enfermedades asociadas, siendo considerada como factor de riesgo la prematurez, alimentación enteral, isquemia-hipoxia intestinal y colonización bacteriana. Los probióticos enterales profilácticos (suplementos microbianos vivos) pueden reducir la ECN y la morbilidad asociada al evitar la migración bacteriana a través de la mucosa, excluir competitivamente a las bacterias patógenas y mejorar las respuestas inmunitarias del huésped. ⁴



CAPITULO 3

3.1 MARCO TEÓRICO

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad grave que afecta al intestino de los neonatos prematuros en las primeras semanas de vida. Aunque la causa de ECN no se conoce completamente, la alimentación con lácteos y el crecimiento bacteriano desempeñan una función. Los probióticos (suplementos dietéticos que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas) han sido utilizados para prevenir la ECN. ^{1,5}

Desde 1891 Generisch reportó el primer caso de enterocolitis en un neonato con distensión abdominal y vómitos en ausencia de obstrucción intestinal, pero no fue hasta los 50's que la enterocolitis necrosante fue reconocida como una entidad patológica, por todo esto se inicio la búsqueda de información acerca del origen, fisiopatología , diagnostico y tratamiento de esta enfermedad ¹

La enterocolitis necrosante (ENC) es la emergencia gastrointestinal más común en el periodo neonatal y una enfermedad devastadora en recién nacidos prematuros, existiendo una relación inversamente proporcional a la edad y el peso al nacer, considerándose que hasta un 12% de los prematuros menores de 1500gr cursan con esta enfermedad, es importante hacer notar que las políticas y procedimientos relacionados con el control de la infección y prácticas en la alimentación varían extensamente entre las ciudades, centros hospitalarios , incluso en cada médico, sin embargo existe información continua en la que se pretende mejorar la sobrevida y el pronóstico de estos pacientes.⁴

La enterocolitis, puede ser considerada una enfermedad medica en progresión ya que con el uso de rutina de esteroides prenatales así como el uso de surfactante profiláctico ha resultado en una alta supervivencia de recién nacidos prematuros, siendo este grupo el más susceptible a esta enfermedad devastadora.



En un reporte de Research Planning Workshop se encontró una reducción de riesgo en desarrollar enterocolitis en los pacientes de 1001 a 1500gr, con la vía enteral completa a los 14 días de vida cuando se compararon con recién nacidos con peso de 400 a 1000g. Se especula que la reducción del compromiso respiratorio secundario a persistencia de conducto arterioso, neumotórax, enfermedad pulmonar, el más amplio uso de leche materna puede jugar un rol de manera indirecta en la incidencia de ENC. Por otra parte recientes estudios han mostrado un incremento de riesgo en el sexo masculino y en la raza negra. La mortalidad oscila entre 15 a 30%, siendo hasta 50% en pacientes que requieren intervención quirúrgica, y se estima que hasta un 20-40% de los pacientes que requieren cirugía, la mortalidad está relacionada también con las comorbilidades que presentan los pacientes.³

A pesar de los mejores tratamientos médicos y quirúrgicos en enterocolitis, los niños que se recuperan de esta enfermedad requieren hospitalización prolongada por complicaciones relacionadas, tales como obstrucción intestinal, falla hepática debida a nutrición parenteral prolongada, síndrome de intestino corto con falla intestinal, deficiencias nutricionales, defectos en el crecimiento y desarrollo. Los eventos que conducen a enterocolitis en prematuros son multifactoriales y complejos e incluyen historia de complicaciones en el curso neonatal temprano, su entorno intrauterino y transición perinatal.²

La enterocolitis es una enfermedad multifactorial que resulta de la interacción entre la pérdida de la integridad de la mucosa debido a isquemia, inflamación e infección y la respuesta del huésped a este daño, así como los cambios en la circulación, inflamación y respuesta inmunológica.⁶



La susceptibilidad de los prematuros a enterocolitis está relacionada a la inmadurez del tracto intestinal, el entender los mecanismos de defensa en el intestino inmaduro, su contribución a la susceptibilidad en el desarrollo de enterocolitis y su fisiopatología son de gran importancia para el desarrollo de estrategias con el objetivo de mantener íntegros los componentes de la barrera epitelial y prevenir la cascada inflamatoria que se desencadena en la evolución de enterocolitis.²

La función primaria de el epitelio intestinal es proveer una barrea física entre el interior del cuerpo y la luz intestinal, esta función es completa o incompleta en ausencia o presencia de factores inmunológicos del sistema de defensa, los componentes no inmunológicos son la capa mucosa epitelial la cuál es insuficiente en prematuros y esto, contribuye a la habilidad de la bacteria para invadir, también la unión entre las células epiteliales, sin embargo en los prematuros esta es nula por lo que hay posibilidad de el paso de bacterias y macromoléculas al interior del intestino, está unión también es afectada por la respuesta inflamatoria que se genera tras la invasión bacteriana en la que ocurre liberación de citocinas secundaria a la exposición de polisacáridos bacterianos, liberándose por parte de las células epiteliales y las células innatas y adaptativas de sistema inmunológico FNT alfa , IL-6 y IL-8, generando daño celular y apoptosis. Se ha visto que la presencia de IgA se correlaciona con disminución de la translocación bacteriana en el intestino. Otros factores no inmunológicos que influyen en la fisiopatología de la enfermedad es la secreción ácida, la producción de sales biliares, la liberación de enzimas proteolíticas por el páncreas, la peristalsis regular todos estos factores se encuentran alterados en los prematuros.^{2,7}



El intestino está desprovisto de bacterias al nacer pero es rápidamente colonizado por la flora recto-vaginal de la madre, se requiere esta colonización ya que las bacterias comensales son imprescindibles para el buen desarrollo y maduración del intestino del recién nacido, a pesar de las publicaciones de los últimos 30 años no hay un microorganismo bacteriano, viral o fúngico único implicado en la patogénesis de la enterocolitis.

Las bacterias que tempranamente colonizan el intestino son anaerobios facultativos que incluyen especies de enterobacterias y lactobacilli sp, seguida por bacterias anaerobias tales como Bifidobacterium sp, Bacteroides sp, Clostridium sp y Eubacterium sp. En los prematuros hospitalizados en la UCIN difieren por la flora endémica de las unidades, sin embargo se ha visto que pueden ser colonizados por Klebsiella sp, Enterobacter sp y Clostridium sp con una marcada variabilidad para Bifidobacterias sp sobretodo en los prematuros de muy bajo peso alimentados por semanas con leche materna en los cuales se ha visto una reducción en la incidencia de enterocolitis que los alimentados con fórmula. Otras bacterias que se han encontrado en pacientes prematuros son Escherichia coli, staphylococcal epidermis y rotavirus.^{5,8}

Bell y colaboradores⁷ originalmente describieron 3 etapas de enterocolitis, la etapa I o de sospecha en la que hay signos no específicos y pueden reflejar intolerancia a la alimentación, sepsis, hemorragia gastrointestinal o simplemente manifestaciones de prematurez severa, en esta se alerta el desarrollo de enterocolitis; la etapa II caracterizada por distensión abdominal, sangrado gastrointestinal y radiológicamente por la presencia de neumatosis intestinal o gas portal, esta etapa es indicativa de tratamiento médico; la etapa III representa la enfermedad severa, asociada a signos mayores de afección sistémica como choque, eritema de pared abdominal y perforación intestinal, esta etapa usualmente requiere tratamiento quirúrgico.



En algunos casos de enterocolitis se proporcionan señales de alarma se incrementada inestabilidad como son distensión abdominal moderada, apnea y bradicardias, incremento de intolerancia al alimento, así mismo se puede manifestar como una enfermedad fulminante que en horas ocasiona la muerte. El tratamiento depende del estadio de la enfermedad por lo que en el caso de etapa I el tratamiento es el ayuno, descompresión intestinal y monitoreo estrecho, en la etapa II se agregan antibióticos y se mantiene monitorizado, no se recomienda el inicio de antibióticos de forma profiláctica ya que fomenta la resistencia bacteriana, en la etapa III se requiere una decisión quirúrgica.^{9,10}

LOS PROBIOTICOS

Un probiótico es un suplemento alimenticio de bacterias anaerobias vivas que beneficia al receptor por mejoría en el balance de la flora intestinal. Los estudios han demostrado que la administración oral con bacterias no entero patógenas pueden colonizar el intestino de los recién nacidos y reducir el crecimiento de cepas patógenas.⁶

La identificación de especies bacterianas probióticas involucradas en la homeostasis del intestino ha estimulado el interés en su uso para la prevención y tratamiento de enterocolitis.

Sus mecanismos de acción son poco conocidos, sin embargo se cree que pueden debilitar el crecimiento de las especies patógenas por estimulación en la producción de receptores no funcionales en la mucosa intestinal, provocando la unión a la mucosa sin su internalización o la activación de la cascada de inflamación.^{9,11}



La terapia con probióticos es un área de gran potencial, provee varias estrategias para mejorar la función de barrera epitelial intestinal, por la unión de los receptores con las bacterias, y la maduración del sistema inmune de la mucosa o por la simple exclusión de las bacterias.^{9,11}

Las bacterias probióticas son suplementos microbianos vivos que colonizan el aparato digestivo y le proporcionan un beneficio potencial al huésped. Los probióticos utilizados con mayor frecuencia son lactobacillus y Bifidobacterium. Hay un aumento del interés en los beneficios sanitarios potenciales de la colonización gastrointestinal preventiva de los neonatos prematuros. Los mecanismos potenciales por los cuales los probióticos pueden proteger a los neonatos con alto riesgo de desarrollar ECN y/o sepsis incluyen una barrera mayor para la migración de las bacterias y sus productos a través de la mucosa, la exclusión competitiva de los patógenos potenciales, la modificación de la respuesta del huésped a los productos microbianos, el aumento de la respuesta de la IgA de la mucosa, la mejoría de la nutrición enteral que inhibe el crecimiento de los patógenos y la estimulación de las respuestas inmunitaria. Existe un riesgo teórico de bacteremia secundaria a la administración enteral de cepas de probióticos, aunque pocos datos apoyan esta inquietud. Se ha informado que la especie de Bacillus administrada como probiótico ha sido asociada con enfermedad invasiva en poblaciones objetivo.¹²⁻¹⁴

La terapia con probióticos es basada en conceptos de la microbiota intestinal normal, la evidencia ha demostrado que reforzar diferentes líneas de defensa del intestino, incluyendo la exclusión inmune, eliminación inmune y la regulación inmunitaria. Los probióticos también estimulan la resistencia del huésped no específica a los patógenos microbianos y por lo tanto ayuda en su erradicación.¹⁴



Las bacterias probióticas pueden contrarrestar el proceso inflamatorio por estabilización del ambiente en la microbiota intestinal y en la barrera de permeabilidad intestinal, así como la respuesta de inmunoglobulinas IgA, el efecto también es mediado de un balance entre las citocinas inflamatorias y las pro inflamatorias, la modificación de la microbiota intestinal incrementa el predominio de bacterias no patógenas.

El interés en los probióticos ha crecido recientemente por el gran número de publicaciones que documentan beneficios en la salud el cuál incluye efectos intestinales y extraintestinales, los probióticos varían desde su aislamiento, sus características microbiológicas y fisiológicas, los efectos clínicos que producen, las dosis necesarias para lograr dichos efectos.⁷

La enterocolitis continua siendo una de las más serias complicaciones de los prematuros, la meta en el tratamiento es la prevención y evitar la progresión del daño, reestableciendo la homeostasis y minimizando las complicaciones. El tratamiento médico incluye el ayuno, colocar sondas de descompresión intestinal, paracentesis, soluciones intravenosas que contengan electrolitos y calorías, administración de antibióticos y vigilancia de complicaciones. La prevención sigue siendo crucial en la disminución de la incidencia de enterocolitis, los métodos que favorecen la prevención incluyen regímenes en la alimentación, uso de leche materna y probióticos.^{7,15}

En una revisión sistemática de un estudio controlado y aleatorizado en donde se buscó la eficacia y seguridad del uso de probióticos en recién nacidos pretérminos menores de 33 semanas de gestación, iniciados en los primeros 10 días con duración de 7 días, para prevenir el estadio II de enterocolitis necrosante, con peso muy bajo al nacer (<1500)., se encontraron 12 estudios que reunían los criterios de inclusión, se observó bajo riesgo de enterocolitis en los pacientes que



recibieron probióticos en comparación con los de control, con RR 0.36 (IC 95% 0.2-0.65) y el riesgo de sepsis no mostró diferencias entre los grupos con RR 0.94 (IC 95% 0.74-1.2), el riesgo de muerte se redujo en los pacientes que recibieron probióticos con RR 0.47 (IC 95% 0.3-0.73).¹³

En otra revisión sistemática para comparar la eficacia y la seguridad de la administración de probióticos enterales profilácticos versus placebo o ningún tratamiento en la prevención de la ECN grave o la sepsis en los neonatos prematuros. Se incluyeron nueve ensayos elegibles con 1 425 neonatos. Los ensayos incluidos tuvieron gran variabilidad con respecto a los criterios de reclutamiento (es decir, peso al nacer y edad gestacional), riesgo inicial de ECN en los grupos control, momento, dosis, formulación de los probióticos y regímenes de alimentación. No fue posible extrapolar los datos con respecto a los neonatos con peso extremadamente bajo al nacer (EBPN).

La administración de suplementos de probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (RR típico 0,32; IC del 95%: 0,17 a 0,60) y la mortalidad (RR típico 0,43; IC del 95%: 0,25 A 0,75). No hubo pruebas de una reducción significativa de la sepsis nosocomial (RR típico 0,93; IC del 95%: 0,73 a 1,19] o los días con nutrición parenteral total (NPT) (DMP -1,9; IC del 95%: -4,6 a 0,77).¹⁶



CAPITULO 4

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de probióticos multiespecie en la reducción de la incidencia de ECN en RN con peso menor o igual de 1500g, ingresados a las unidades de cuidado intermedio e intensivo neonatales.

4.2 HIPÓTESIS

H1: “La administración de probióticos multiespecie, en RN con peso menor o igual a 1500g disminuye la frecuencia de enterocolitis necrosante en un 15%”.

H0: “La ECN se presenta en la misma frecuencia en RN con peso menor o igual a 1500g tratados con probióticos que en los RN no tratados”.



2.4. JUSTIFICACIÓN

La enterocolitis necrosante al ser una enfermedad, con gran impacto en este grupo de edad como son los prematuros con peso menor o igual a 1500g, sería importante incrementar los esfuerzos en prevenir la presencia de esta morbilidad, ya que repercute en la salud de los prematuros. En la mayoría de los estudios que se han realizado con probióticos se concluye que son eficaces en prevenir la presentación de enterocolitis necrosante, es por esto que es de suma importancia que se realice en nuestra institución este tipo de estudio que ayudara a mejorar el pronóstico de los pacientes.



CAPITULO 5

5.1 MATERIAL Y METODOS

Universo:

Todos los recién nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo comprendido de estudio que ingresen a las unidades de cuidados intensivos e intermedios I y II.

Unidades de observación:

Recién nacidos con peso ≤ 1500 gr a los que se les inicie la vía enteral.

Tamaño de la muestra:

Mediante el estadígrafo para diferencia de proporciones se determinó un número de 65 pacientes para cada grupo más 7 pacientes por cada grupo por posibles pérdidas durante el estudio. Utilizando una frecuencia en el grupo sin probiótico $P_1 = 20\%$ y una frecuencia en el grupo con probiótico $P_2 = 5\%$, un delta del 15%, un beta de 0.20 poder 80% y un alfa ≤ 0.05 .

5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en recién nacidos con peso menor o igual a 1500 gr. Alimentados con leche humana o sucedáneos de leche humana para evaluar la eficacia de probióticos en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante.

Tipo de investigación: experimental

Tipo de diseño: ensayo clínico

Características del estudio: analítico, longitudinal, prospectivo



5.3 LUGAR Y DURACIÓN

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología, en la Unidad de Cuidados intensivos e intermedios neonatales en un periodo comprendido de Enero 2007 a Junio 2010

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- RN con peso menor o igual a 1500g
- Con signos vitales normales.
- En condiciones de iniciar alimentación

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Apgar menor de 6 a los 5 minutos.
- Malformaciones de tubo digestivo.
- Síndromes genéticos.
- Antecedentes de hipoxia (paro cardiorrespiratorio o asfixia)
- Hemorragia intraventricular grado III y IV.
- Presencia de conducto arterioso con repercusión hemodinámica.
- Malformaciones mayores

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes cuyo familiar responsable no desee continuar en el estudio.
Pacientes que se trasladen a otra institución.



5.5. VARIABLES EN ESTUDIO

5.5.1 VARIABLE DEPENDIENTE: Enterocolitis Necrosante grado IIA o más

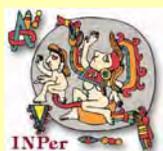
Definición conceptual: la enterocolitis necrosante es el producto de una interacción compleja entre los factores predisponentes para el daño en la mucosa intestinal y la subsecuente respuesta del paciente. Claramente la isquemia intestinal se presenta en los casos de enterocolitis necrosante observando en estudios histopatológicos con la presencia de infiltración de células inflamatorias, edema de mucosa, ulceración y necrosis.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

CRITERIOS DE BELL

Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos Radiológicos
I: Sospecha	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia.	Alteraciones intestinales leves (residuo gástrico elevado, leve distensión abdominal, vómito, sangre oculta en heces).	Placa normal distensión abdominal leve o íleo.
IIA: Leve Establecida	Similar al estadio I	Prominente distensión abdominal con o sin dolor, ausencia de ruidos intestinales, evacuaciones con sangre fresca.	Íleo, neumatosis intestinal.
IIB: Moderada Establecida con deterioro	Acidosis metabólica, plaquetopenia,	Eritema de la pared abdominal, dolor intenso con o	neumatosis porta, ascitis temprana o asa intestinal dilatada y



clínico	hiponatremia, hipoproteinemia	sin masa palpable	fija.
IIIA Avanzada	Inestabilidad clínica, acidosis metabólica y respiratoria, ventilación mecánica, hipotensión, oliguria, CID.	Masa abdominal persistente y puede haber un plastrón en el cuadrante inferior derecho del abdomen.	Los signos consisten en asa intestinal dilatada, fija y persistente o incremento del líquido de ascitis.
IIIB: avanzada con perforación intestinal.	deterioro progresivo de signos vitales, choque.	Evidencia de perforación.	de neumoperitoneo.

5.5.2 VARIABLE INDEPENDIENTE: Administración de probióticos.

PROBIÓTICO:

Definición conceptual: microorganismos vivos que son administrados con la intención de proporcionar un efecto saludable benéfico.

Se utilizó probiótico multiespecie.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: nominal (presente o ausente)

FORMULA DE PROBIÓTICO MULTIESPECIE.

Principios activos	Cada sobre contiene: 1gramo de UFC.
Lactobacillus acidophilus	1.0×10^9
Lactobacillus rhamnosus	4.4×10^8
Lactobacillus casei	1.0×10^9
Lactobacillus plantarum	1.76×10^8
Bifidobacterium infantis	2.76×10^7
Streptococcus Thermophilus	6.6×10^5



5.5.3 VARIABLES DE CONTROL

EDAD GESTACIONAL

Definición conceptual: se toma en cuenta la última fecha de menstruación (FUM) si es confiable y cuando no se consideró Ballard para los menores de 30 semanas y para los mayores Capurro y si la diferencia es mayor de 2 semanas con respecto a la FUM se consideró esta última.

Tipo de variable: cuantitativa

Nivel de medición: Cuantitativa

PESO

Definición conceptual: valoración en gramos de la masa corporal del neonato.

Definición operacional: El peso se determinará mediante las mediciones de rutina por personal debidamente estandarizado dentro de una báscula previamente calibrada dentro de las primeras dos horas de vida.

Tipo de variable: cuantitativa continúa

Nivel de medición: Cuantitativa en gramos.

GÉNERO

Definición conceptual: características fenotípicas que diferencia al hombre de la mujer.

Definición operacional: se asignará por el observador al momento del nacimiento.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (masculino o femenino)

TIPO DE VENTILACION

Definición conceptual: FASE I de la ventilación: cámara cefálica, puntas nasales u oxígeno indirecto. FASE II de ventilación: presión positiva continúa a base de CPAP o puntas nasofaríngeas. FASE III de la ventilación: es ventilación mecánica vía endotraqueal en diversas modalidades, ya sea convencional o sincronizada, así como ventilación de alta frecuencia oscilatoria.



Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

ESTEROIDES PRENATALES

Definición conceptual: se utiliza de manera antenatal para pacientes pretérmino con el fin de inducir la maduración pulmonar.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

SURFACTANTE

Definición conceptual: compleja mezcla de lípidos y proteínas que reducen las fuerzas de colapso alveolar, manteniendo un volumen alveolar al momento de la espiración y mantiene la superficie alveolar libre de líquido. Con aplicación a los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y peso menor de 1250g de manera profiláctica, o en modo de rescate en pacientes con radiografías compatibles a membrana hialina con peso menor de 1750gr, en condiciones estables hemodinamicamente, menor de 24 hrs de vida y requerimientos de FiO2 mayor de 40% para mantener una paO2 mayor de 60mmHg.

Definición operacional: Intubación endotraqueal conectado a la cánula, una jeringa de surfactante, con administración lo más rápido posible evitando regurgitación, cianosis, desaturación o reflejo vagal.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)



INDOMETACINA

Definición conceptual: La indometacina es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo derivado indol metilado relacionado con el diclofenaco, que inhibe la producción de prostaglandinas utilizado como terapia coadyuvante para prevenir la hemorragia intraventricular y la persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino.

Definición operacional: Terapia complementaria en pacientes a quienes se les ha aplicado surfactante de rescate, la dosis de inicio es de 200mgkds, con dos dosis posteriores de 100mgkds al segundo y tercer día.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

NUTRICION PARENTERAL

Definición conceptual: método desarrollado para suministrar por vía intravenosa los sustratos energéticos y nutricios en un paciente cuya función gastrointestinal está afectado debido a condiciones clinicopatológicas, malformaciones o inmadurez.

Definición operacional: sustrato energético y nutricio, administrado a través de acceso venoso periférico o central.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)



5.6 PROCEDIMIENTO:

1. Iniciar tratamiento con probióticos multiespecie en leche materna o sucedáneos de leche humana en todo recién nacido con peso ≤ 1500 g, al momento en que se indique la vía enteral por parte del médico tratante.
2. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a cada grupo.
 - a) Leche asignada con probiótico multiespecie
 - b) Leche que tenga indicada sin probiótico
3. Para el grupo de estudio, se administro probiótico multiespecie un g/día diluido en leche materna o sucedáneos de leche humana, al iniciar la vía enteral hasta su egreso.
4. Este probiótico al ser agregado a la leche humana o sucedáneo de leche no cambia las características de la leche, ni el color, por lo tanto no necesita enmascaramiento.
5. Para el grupo control se administro leche materna ó formula láctea sin probiótico.
6. Durante el periodo de tratamiento se vigilara desarrollo de ECN. o cuadro séptico asociado.
7. El cegamiento se realizo en el departamento de dietología por una persona asignada.
8. El diagnóstico de ECN se realizo de acuerdo a los criterios de Bell (datos clínicos y radiológicos)
9. Se clasificaron de acuerdo a la severidad a partir del estadio II.



5.7 PLAN DE ANÁLISIS

Se utilizaron medidas de tendencia central, Riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%, T de Student y Chi² con alfa menor o igual a 0.05.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

- I. Investigación sin riesgo. _____
- II. Investigación con riesgo mínimo. _____
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo. x



CAPITULO 6

6.1 RESULTADOS

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se reclutaron un total de 150 pacientes de los cuales, 75 pertenecieron al grupo de casos y 75 a los controles.

En relación a las patologías maternas como factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis no se observaron diferencias significativas. (Cuadro 1)

Las variables de riesgo neonatal como: sexo, edad gestacional, uso de esteroides prenatales, aplicación de surfactante peso, uso de indometacina, ventilación fase III y II y nutrición parenteral no fueron significativas. En relación a variables ponderales no existió diferencia significativa en el peso de inicio y peso al final del estudio. Sólo se encontró diferencia significativa para la fase I de ventilación (cámara cefálica) $p= 0.038$. La alimentación se inició en los mismos días para ambos grupos, así como también la alimentación completa se alcanzó prácticamente en los mismos días (100ml/Kg/día) Las demás variables se pueden observar en el cuadro 2.

Las patologías que presentaron los pacientes durante su estancia hospitalaria, resultaron ser las habituales para la prematuridad como restricción del crecimiento, hiperbilirrubinemia, sepsis, neumonía y apneas entre otras, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo la hemorragia intraventricular si resultó estadísticamente significativa para los controles. $p= 0.042$ (Cuadro 3)



En el cuadro 4 se muestra los diferentes tipos de leche utilizada en el estudio para los cuales no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

No se encontró reducción del riesgo para enterocolitis RR 0.50 IC95% 0.19-1.26, cuando se analizaron por estadios para la IIA el RR fue 0.50 IC95% 0.17-1.39, Para la IIB RR 0.50 IC95%0.04-5.39. El RR para muerte fue de 0.14 IC95% 0.01-1.13, y para enterocolitis y muerte si se encontró reducción de riesgo RR 0.42 IC95% 0.19-0.90 a favor del grupo de estudio. (Cuadro 5).



6.2 DISCUSIÓN

La enterocolitis necrosante, está asociada con mayor morbilidad y mortalidad en los neonatos de bajo peso, los probióticos enterales, utilizados de manera profiláctica pueden reducir la enterocolitis al evitar la migración bacteriana a través de la mucosa y excluir competitivamente a las bacterias patógenas.¹⁶

Como se observa en el cuadro 1, las patologías maternas no mostraron reducción de riesgo para enterocolitis, en este trabajo, los resultados en este aspecto concuerdan con otros autores^{4,6,17} aunque es conocido que existen factores de riesgo intrauterinos potenciales, solo fue estudiada la corioamnionitis resultando estadísticamente significativa a favor de los casos, sin embargo Hung y Moumita en sus trabajos no encuentran diferencias, lo cual puede estar dado por la diferencia de poblaciones estudiadas.^{4,6,18}

Algunas variables neonatales conocidas como factor de riesgo como los días de antibióticos, días de catéter umbilical, nutrición parenteral no fueron significativas como en la mayoría de los trabajos revisados. Sin embargo llama la atención el aumento de la frecuencia de hemorragia intraventricular para el grupo control. ($p=0.042$) Otros autores no encuentran diferencias al respecto, refieren que el efecto primario administrado por vía oral, es en el tracto gastrointestinal lo que no les sorprende ver la falta de efectos benéficos en otros órganos. Por el momento no contamos con alguna explicación para el aumento de esta patología en los controles.^{4,6,17,18,20,22}



La leche humana es un factor conocido para la reducción del riesgo de enterocolitis, sin embargo fue difícil conseguir alimentación exclusiva con leche materna, aunque existió mayor porcentaje para el grupo de estudio (21.6% vs 15%) no resultó estadísticamente significativo como también lo documentan Kamitsuka y Agarwal.^{19,20} La mayoría de pacientes de ambos grupos utilizó alimentación mixta (leche humana y Sucedaneos) aunque fue mayor para los controles (69.3%) no fue estadísticamente significativo. Existe evidencia de incremento de incidencia de 10 veces más de enterocolitis en recién nacidos prematuros que fueron alimentados con leche de fórmula, sin embargo, no se pudo demostrar en el presente trabajo.²¹

El número de días que se requiere para alcanzar la vía enteral total en nuestro estudio no observó diferencias significativas con resultados en el día 17 para los casos y el día 14.5 para los controles con $p= 0.208$, sin embargo en los ensayos clínicos realizados por Bin-Nun¹⁷ llama la atención que sus pacientes en el grupo de casos alcanzan la vía enteral total a los 42 días y controles al día 47 con $p: 0.69$, por otra parte el inicio de la vía enteral se realizó de manera más temprana a los 2.7 días en casos y 2.6 días en los controles; en nuestro estudio fue a los 4 días para los casos y los controles con $p: 0.196$, relacionado posiblemente con el uso de indometacina profiláctica.

La incidencia de enterocolitis en el grupo control fue de 8% contra el doble del grupo control (16%) aunque no fue estadísticamente significativa y no hubo disminución del riesgo $RR0.50IC95\% 0.19-1.26$, la tendencia es clara hacia el alza del grupo control. Lin²² encontró baja incidencia de enterocolitis en el grupo de probióticos. ($p=0.04$)



Sin embargo Manzoni²³ informa una diferencia no significativa pero con tendencia hacia la menor severidad de enterocolitis en el grupo de casos. ($p=0.51$) Dani²⁴ como Costalos²⁵ también encontraron baja incidencia de enterocolitis en el grupo de probióticos aunque pero no hubo diferencia significativa lo que contrasta con otros estudios donde encuentran disminución del riesgo para enterocolitis.^{4,6,17} las posibles explicaciones a estas diferencias son la utilización de diferentes cepas de probióticos, dosis y duración del tratamiento.

En relación a la mortalidad, en nuestro estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa, decir, la frecuencia fue mayor para los controles (1 vs 7) $p=0.01$ aunque el RR no demuestra reducción del riesgo, la tendencia es clara. RR 0.14 IC 95% 0.01-1.11 en relación a este aspecto, la mayoría de los autores apuntan hacia una disminución del riesgo a favor del uso de probióticos^{4,6,17,22}

Cuando se comparó la incidencia combinada de enterocolitis y/o muerte, se encontró una disminución para el grupo de estudio con disminución del riesgo RR 0.42 IC 95% 0.19-0.9, Bin-Nun y Lin^{17,22} concuerdan con la misma observación. Lin en su artículo recomienda combinar enterocolitis mas muerte en su análisis ya que la muerte impide el subsecuente desarrollo de la enterocolitis y por lo tanto “previene” la ECN.



CAPITULO 7

7.1 CONCLUSIONES

Las características demográficas de ambos grupos fueron similares. En el trabajo se concluye que las patologías maternas no resultaron ser un factor de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante por otra parte dentro de las patologías neonatales solamente se observó un riesgo incrementado de hemorragia intraventricular en el grupo control, sin embargo no se relaciona el uso de probióticos como factor protector ya que se considera que su función es principalmente intestinal.

Independientemente del tipo de alimentación (láctea) que recibieron los pacientes no encontramos diferencia estadísticamente significativa durante su comparación, así como tampoco en alcanzar la vía enteral total ni la recuperación del peso al nacer.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de enterocolitis necrosante sin embargo se observa una clara tendencia a que el probiótico puede favorecer la disminución del riesgo. En relación a la muerte aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa para grupo de casos, no se encontró reducción de riesgo, pero cuando se asocia muerte y/o enterocolitis necrosante se aprecia una reducción de riesgo importante.

Consideramos que el uso de probióticos tiene un futuro prometedor para la disminución del riesgo de enterocolitis en neonatos de muy bajo peso, sin embargo aún quedan algunas preguntas pendientes en cuanto al tipo de probióticos (único o múltiple), la dosis y su frecuencia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Pinaki Panigrahi, Necrotizing Enterocolitis: A Practical Guide to its Prevention and Management. *Pediatr Drugs* 2006; 8 (3): 151-165.
2. Hunter et al, Understanding the susceptibility of the premature infant to Necrotizing Enterocolitis, *Pediatric Research*, 2008; 63(2) : 117-123.
3. Pinchi S. Srinivasan, Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 2008;35, Issue 1
4. Hung-Chih Lin, et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2008;122, (4):693-700
5. Srinivasan, Necrotizing Enterocolitis, *Clin Perinatol* 2008;35:251–272
6. Moumita et al. Prophylactic Probiotics for prevention of Necrotizing Enterocolitis in very low birth Newborns, *Journal of Tropical Pediatrics*.2008; 55(2):128-131.
7. Itzhak Brook, Microbiology and Management of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *American Journal of Perinatology*, 2008;25(2): 111-118.
8. Claud E, Walker A. Bacterial colonization, Probiotics and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*, 2008;42: Suppl 2: s46-s51 ,
9. Gilman D. Grave et al . New Therapies and Preventive Approaches for Necrotizing Enterocolitis: Report of a Research Planning Workshop, *Pediatric Research*, 2007; 62(4):510-14
10. Grave G, Nelson S, Walker A, Moss L, Dvorak B, Hamilton F, Higgins R, Taju T. New Therapies and Preventive Approaches for Necrotizing Enterocolitis: Report of a Research Planning Workshop, 2009; 68(4):310-15
11. Anna M. Snelling ,Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:420–426
12. Josef Neu, Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatrica*, 2005; 94 suppl 449: 100-105.



13. Girish D, Rao S, Patole S, Bulsara M. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369:1614-1620.
14. Rueemlele F, Bier D, Marteau Z, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard J, Walker W, Goulet O. Clinical Evidence for Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48:126–141 .
15. Isolauri E. Probiotics in Preterm Infants: A Controversial Issue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45 (Suppl 3):S188-9
16. AlFaleh K, Bassler D. Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, 2008.*
17. Bin-Nun A, Bromiker R, Wlischanski M, Kaplan M, Rudenski B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2005;147:192-6
18. Forero GJ, Vera-Cala L. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacido pretermino. *Med UNAB,* 2005; 8(1): 5-9.
19. Kamitzuka M, Horton M, Williams M. The incidence of Necrotizing Enterocolitis after Introducing Standardized Feeding Schedules for infant between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000;105(2):379-83
20. Agarwal R, Sharma N, Chaudhry R, Deorari A, Paul V, Gewolb H, Panigrahi P. Effects of Oral Lactobacillus GG on enteric Microflora in Low-Birth-Weight Neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nur,* 2003;36(3):397-402.
21. Lucas A, Cole JJ, Breasts milk and neonatal necrotizing enterocolitis . *Lancet* 1990;336:1519-1523.
22. Chih Lin H, Bai-Horng-Su, Chyi Chen A, Hai Tasi C, Tsu-Fuh Yeh, Oh W. Oral probiotic reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants. *Paediatrics* 2005;115:1-4.



23. Manzoni P, Mostert M, Leonessa M, Priolo C, Farina D, Monetti C, Latino C, and Gomirato G. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1735-42.
24. Dani C, Biadaoili R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli F. Probiotic feeding in prevention of urinary infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate* 2002; 82:103-8.
25. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, Kontaxaki F, Petrochilou V. Enteral Feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003;74:89-96.
26. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickerman M, Amer M. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 1999;117: 577-83.
27. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Szylit O.. Oligofructose and experimental model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Br J Nutr* 2002;87 (suppl 2): S213-9.



ANEXOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

NOMBRE:
Registro:
Número de aleatorización:
Fecha de registro:
SERVICIO: UCIN () UCIREN () CUNA:
Fecha de nacimiento:
Edad gestacional:
Sexo:
Peso al inicio:
Peso al final:
Días de vida extrauterina al inicio:
RCIU
Preeclampsia
Hemorragia antenatal
Amnioititis
RPM > 12 hr
Antibióticos maternos
Esteroides antenatales
Cesárea
Apgar
Enterocolitis IIA IIB IIIA IIIB
SDR
Días con antibióticos: Tipo:
Aplicación de Indometacina:
Catéter umbilical (días) Arterial () Venoso ()
Aplicación de Surfactante:
Alimentación parenteral (días)
Aplicación de aminos (Tipo/días)
Muerte
Otras patologías:



**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROTOCOLO
“USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECROSANTE EN RECIÉN NACIDOS CON PESO MENOR O IGUAL A 1500g”**

Estimado Padre/Madre

P R E S E N T E.

México D.F a _____ de _____ del 200_____.

En el Instituto Nacional de Perinatología, estamos realizando un estudio de investigación para prevenir la enterocolitis necrosante, En recién nacidos prematuros con peso menor o igual a 1500g, ya que estos pacientes se encuentra en riesgo de presentar esta enfermedad.

La enterocolitis necrosante es un problema grave que afecta en especial a los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación. La cual consiste en inflamación del intestino inmaduro, de causa muy diversa.. La mortalidad puede ir del 10 a 50% de todos los pacientes que la presenten. Por lo que la prevención es crucial en la disminución de la frecuencia de ECN.

El uso de probióticos representa una prometedora opción para modificar, de manera positiva, el curso de esta enfermedad. Un probiótico es una bacteria viva, componente de un alimento que cuando se ingiere tiene un efecto benéfico sobre la salud evitando la acción de bacterias que pueden ocasionar la enfermedad, estos probióticos actúan disminuyendo la inflamación intestinal.

Si usted acepta que su bebe participe en éste estudio se iniciara durante la primer semana de vida, cuando su médico indique el inicio de la alimentación. Los pacientes se dividiran en dos grupos elegidos al azar, en un grupo se administrará el probiótico y en otro no.

Con estos resultados se podrá conocer el beneficio del uso de los probióticos para reducir la frecuencia de esta enfermedad.

De no aceptar, tenga la seguridad de que su paciente recibirá el tratamiento oportuno y apropiado que sea necesario para su mejoría clínica así como todos los recursos necesarios para su tratamiento.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda información que se otorgue sobre mi identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice. Después de haber leído, y después que se me explicaron los riesgos y beneficios, acepto que mi hijo participe en este estudio. Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que esto signifique que la atención médica que se me proporciona se vea afectada por este hecho.



Para los fines que se estime conveniente firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos conservando una copia del documento.

**NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O
TUTOR QUE AUTORIZA**
Dirección y teléfono

TESTIGO
Relación con el paciente
Dirección y teléfono

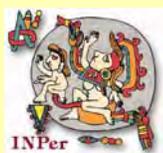
TESTIGO
Relación con el paciente
Dirección y telefono



Cuadro1.- Patología materna de ambos grupos

PATOLOGIAS	Casos= 75	Controles : 75	Valor de p*
MATERNAS			
Preeclampsia	30 (40%)	22 (29.3%)	0.25
Embarazo múltiple	15 (20%)	14 (18.6%)	0.96
Ruptura prematura de membranas	14 (18.6%)	21 (28%)	0.11
Hipertensión arterial	4 (5.3%)	6 (8.0%)	0.31
Diabetes	8 (10.6%)	8 (10.6%)	0.76

*chi2

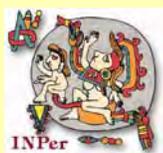


Cuadro 2. Variables neonatales de ambos grupos

Variable	Probióticos (DE) N= 75	Controles (DE) N=75	p
Edad gestacional (Semanas)†	30.6 (1.6)	30.6 (2.2)	0.936*
Peso al inicio (g) †	1111.3 (208)	1103.6 (248.9)	0.837*
Peso al final (g) †	2125.7 (435)	2026.2 (410)	0.156*
Día de recuperación de de peso‡(rango)	12 (8,13)	10 (7, 13)	0.247**
Días de vida al inicio‡ (rango)	4 (3, 6)	4 (2, 6)	0.196**
APGAR al minuto †			0.28~
0-3	2	1	
4-6	6	2	
≥7	67	72	
APGAR a los 5 minutos‡			1~
0-3	0	0	
4-6	3	3	
≥7	72	72	
Esteroides prenatales	50	53	0.592~
Días de antibiótico ‡ (rango)	10 (7, 14)	9 (7, 18.5)	0.314**
Uso Indometacina	56	47	0.108~
Días catéter‡ (rango)	3.5 (0, 6.8)	3 (0, 5)	0.336**
Uso de surfactante	57	52	0.351~
Días de nutrición (rango) parenteral‡	13 (10, 18)	13 (8, 21)	0.79**
Alimentación enteral total (día) ‡(rango)	17 (12,23)	14.5 (10.3, 22.8)	0.208**
Días en estudio‡ (rango)	42 (32.3, 52)	40.5 (24, 54.8)	0.778**
Ventilación fase III ‡ (rango)	1 (0, 3)	1 (0, 4.3)	0.241**
Ventilación fase II ‡ (rango)	3.5 (1, 10.7)	3.5 (0, 12)	0.866**
Ventilación fase I‡ (rango)	30 (15, 42.8)	18.5 (6.3, 36.5)	0.038**
O2 ambiental ‡ (rango)	5.5 (0, 15.8)	8 (0, 19)	0.789**
Días hospitalización ‡ (rango)	45.5 (34, 56)	40.5 (27.3, 56.5)	0.563**
Muerte	1	7	0.01~

† : Media y desviación estándar
‡ : Mediana y rango intercuartil
* : t de Student

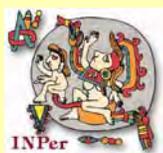
** : U de Mann-Whitney
~ : Chi cuadrada



Cuadro 3. Patologías en los recién nacidos de ambos grupos

PATOLOGÍAS RECIÉN NACIDO	Frecuencias Casos= 75	Frecuencias Controles= 75	Valor p*
Restricción del crecimiento intrauterino	59	58	0.87
SDR	53	53	0.894
Sepsis	42	45	0.44
Hiperbilirrubinemia Multifactorial	40	35	0.56
Apneas	25	18	0.30
Persistencia de conducto arterioso	13	9	0.355
Anemia del prematuro	10	7	0.62
Hemorragia intraventricular	5	12	0.042
Neumonía	13	19	0.14
Enfermedad de reflujo gastroesofagico	10	3	0.08
Lesiones asociadas a la vía de nacimiento	3	5	0.26

*chi2



Cuadro 4. Porcentajes de acuerdo a los diferentes tipos de leche recibidos

% días tipo de alimentación	Casos (%)	Controles (%)	Valor de p*
Leche humana exclusiva	16 (21.6%)	11 (15%)	0.41*
Sucedáneo leche humana	16 (21.6%)	12 (16.3%)	0.55*
Mixta	43 (57.3%)	52 (69.3%)	0.10*
Leche humana (días)	3.5 (0, 12)	0 (0 , 10)	0.103**
Leche Mixta (días)	33 (20.8, 47.5)	34 /17.3, 47.5)	0.656**
Días de Sucedaneo de leche humana‡	30 (11,45)	31(18,47)	0.335**

*chi2

** U de Mann-Whitney

‡ Mediana y rango intercuartil



Cuadro 5. Casos con enterocolitis necrosante de ambos grupos

Estadio de enterocolitis	Casos	Controles	RR IC95%
Todas las ENC	6 (8%)	12 (16%)	0.50 IC95% (0.19-1.26)
Estadio IIA	5	10	0.50 IC 95% (0.17-1.39)
Estadio IIB	1	2	0.50 IC 95% (0.04-5.39)
Muerte	1/75	7/75	0.14 IC 95% (0.01-1.13)
ENC y/o Muerte	7/75	19/75	0.42 IC 95% (0.19-0.9)