



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Estudios demuestran que el uso de probióticos disminuye la frecuencia de Enterocolitis Necrotizante (ECN) en prematuros, cuyo problema es muy importante en nuestra región. **OBJETIVO:** Comparar la frecuencia de ECN en pretérminos que reciben probióticos más terapia convencional en el año 2012 con pacientes que recibieron terapia convencional en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso en el 2011. **METODOLOGÍA:** Estudio de cohorte con dos grupos de 113 prematuros en cada uno. El grupo de intervención recibió 1g de probióticos VSL#3 durante el año 2012 una vez al día durante un máximo 14 días y mientras se administró se registraron los casos de ECN según los criterios de Bell, y se comparó con la frecuencia de ECN presentados en 113 pretérminos del 2011. **RESULTADOS:** En el 2011 se observó un 22,1% de ECN mientras quienes recibieron probióticos hubo un 10,6%. Los grupos que representaron una reducción estadísticamente significativa fueron los pretérminos de muy bajo peso y los prematuros moderados (valor $p < 0.05$). Una porcentaje menor (7,5%) de ECN se observó en los neonatos de género masculino en relación con el femenino (13.3%) con la administración de VSL#3. El porcentaje de ECN fue de 20% y 25% en el género masculino y femenino respectivamente que no recibieron probióticos.

CONCLUSIONES: El probiótico VSL#3 disminuyó la frecuencia de ECN en los prematuros del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el 2012 con una Reducción del Riesgo Relativo (RRR) del 52%.



PALABRAS CLAVE: Enterocolitis Necrotizante, Prematuros, Probióticos, Recién nacidos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Studies show that probiotics decrease the frequency of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants, whose problem is very important in our region. **OBJECTIVE:** Compare the frequency of NEC in preterm infants receiving probiotics plus conventional therapy in 2012 patients who received conventional therapy in the neonatal unit of the Hospital Vicente Corral Moscoso in 2011. **METHODOLOGY:** A cohort study with two groups of 113 infants. The intervention group received 1g of probiotics VSL # 3 for 2012 once a day with a maximum 14 days and during administration were recorded cases of NEC according to Bell's criteria, and compared with frequency presented in 113 preterm ECN 2011. **RESULTS:** In 2011 there was a 22.1% while those who received probiotics ECN was 10.6%. The groups represented were statistically significant reduction in preterm VLBW infants and moderate (p value <0.05). A smaller percentage (7.5%) of NEC was observed in male infants in relation to women (13.3%) with the administration of VSL # 3. The percentage of NEC was 20% and 25% in male and female respectively receiving no probiotics. **CONCLUSIONS:** The VSL # 3 probiotic decreased the frequency of NEC in premature neonatal ward of Hospital Vicente Corral Moscoso in 2012 with Relative Risk Reduction (RRR) of 52%.

KEY WORDS: Necrotizing enterocolitis, premature, probiotics, newborn.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
AGRADECIMIENTO.....	8
DEDICATORIA.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. FUNDAMENTO TEORICO	15
4.1 Enterocolitis Necrotizante	15
4.1.1 Factores de Riesgo de Enterocolitis Necrotizante.....	17
4.1.2 Manifestaciones Clínicas de Enterocolitis Necrotizante	19
4.2 Prevención de Enterocolitis Necrotizante.....	20
4.2.1 Probióticos y prevención de ECN	20
5. HIPÓTESIS.....	26
6. OBJETIVOS.....	27
6.1 OBJETIVO GENERAL	27
6. 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
7. VARIABLES.....	28
7.1 VARIABLE DEPENDIENTE	28
7.2 VARIABLES INDEPENDIENTE	28
7.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	28
8. METODOS Y TECNICAS	29
8.1 Tipo de estudio:.....	29
8.2 Unidad de análisis y observación:.....	29
8.3 Universo:.....	29
8.4 Muestra:	29
8.5 Criterios de inclusión:.....	29



UNIVERSIDAD DE CUENCA

8.6 Criterios de exclusión:.....	30
8.7 Procedimiento:	30
8.8. Procedimientos para garantizar aspectos éticos.....	31
8.9. Plan de análisis	32
9. RESULTADOS	33
10. DISCUSIÓN.....	44
11. CONCLUSIONES.....	47
12. RECOMENDACIONES	48
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
14. ANEXOS	53



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Yo, Eulalia Cumandá Peñafiel Martínez, autor de la tesis "PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PRETÉRMINOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA 2012", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de PEDIATRA. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 7 marzo del 2013

Md. Eulalia Cumandá Peñafiel Martínez
0301561171



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Yo, Eulalia Cumandá Peñafiel Martínez, autor de la tesis "PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PRETÉRMINOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA 2012", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 7 marzo del 2013

Md. Eulalia Cumandá Peñafiel Martínez.
0301561171



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADO DE PEDIATRÍA



**PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE
EN NEONATOS PRETÉRMINOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA 2012**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.**

Autor: Md. Eulalia Cumandá Peñafiel Martínez
Director: Dr. Bolívar Quito Riera
Asesor: Dr. Marco Ojeda

Cuenca – Ecuador 2012



AGRADECIMIENTO

Al personal médico y de enfermería del departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso por su entera colaboración en este estudio siempre pensando en el bienestar de los pacientes más vulnerables de dicha área.

A los padres y representantes de cada uno de los niños involucrados en el estudio por confiar en nuestras manos y permitir que sus hijos reciban este beneficio.

A mi esposo por su tolerancia durante las horas de ausencia mientras realizaba este trabajo.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a esas pequeñas personas que con un objetivo importante llegan más pronto a esta vida y que lamentablemente son vulnerables a muchos factores de riesgo, los NEONATOS PREMATUROS del Hospital Vicente Corral Moscoso.



1. INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos pretérminos debido a su inmadurez inmunológica, fisiológica están en riesgo de presentar múltiples patologías con consecuencias muy complejas para la supervivencia; como es el caso de la enterocolitis necrotizante (ECN), patología que afecta al aparato digestivo inmaduro y concomitantemente a todo el organismo del recién nacido pudiendo llevarlo a la muerte o dejándolo con secuelas permanentes. Actualmente se ha visto una mortalidad de un 20-50% de los casos de ECN. En Estados Unidos se ha reportado una incidencia de 2-22% en prematuros con un peso inferior a 1500g⁴, en Santander-España se observó una incidencia de 1-3 por cada 1000 prematuros. En el Hospital Vicente Corral Moscoso de cada 7 recién nacidos prematuros que ingresan 1 presenta algún grado de ECN por año.¹

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la ECN son varios: inmadurez inmunológica del intestino, la colonización bacteriana e isquemia intestinal. Esta etiología multifactorial permite que se desarrolle la enfermedad y se complique en muchos casos en corto plazo con: sepsis, CID, falla multiorgánica, peritonitis; y largo plazo, retraso en el crecimiento, constricción del colon y hasta un síndrome de intestino corto.

La morbi-mortalidad de esta patología es significativa e impulsa ejecutar medidas preventivas, como promover el consumo de leche humana, la cual se ha venido

¹ Departamento de estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso, 2008-2010.



haciendo con la creación de los bancos de leche, protocolos de alimentación y el uso de probióticos.

Los probióticos son microorganismos vivos que contribuyen a mantener el equilibrio de la flora intestinal, brindan protección epitelial e inmunomodulación intestinal, su administración reduce la frecuencia de ECN en neonatos pretérminos y de bajo peso.

Este estudio se realizó con el objetivo de demostrar el beneficio que ofrece el uso de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante disminuyendo la frecuencia de la misma, por lo que se administró un grupo de microorganismos multiespecie conocido como VSL 3 a todos los prematuros que ingresaron en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2012, que además fueron manejados bajo el protocolo del ministerio de salud y que cumplieron los criterios de inclusión, de esta manera al final del estudio se comparó la frecuencia de ECN presentada durante el estudio con aquellos prematuros que fueron manejados a base del protocolo sin recibir probióticos que durante el año 2011 presentaron ECN. Al final del estudio se obtuvieron datos favorecedores al estudio observando que la administración de probióticos sin dejar de aplicar el protocolo de manejo de la institución redujo significativamente la frecuencia de enterocolitis necrotizante.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las enfermedades muy complejas y graves de las unidades de neonatología de los servicios de salud debido al riesgo de provocar cuadros fatales como sepsis y su tendencia a provocar una disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte.

La frecuencia de dicha patología es variable, Fernández Jiménez en el año 2006, en España reportó 1 a 3 casos por cada 1000 RN con una mortalidad de 20-50%, esta última a consecuencia de desarrollar contracturas, adherencias y síndrome de intestino corto¹. En la unidad de neonatología del hospital Vicente Corral Moscoso desde el año 2008 hasta el 2010 se observó un porcentaje de 14.3% de enterocolitis necrotizante por año en neonatos pretérminos.

Entre los factores relacionados con el origen de esta patología se menciona la prematurez, en quienes se presenta hasta el 90% de los casos de ECN. El recién nacido prematuro tiene además otros factores inherentes con su propia prematuridad que lo predisponen a desarrollar ECN, como son las defensas gastrointestinales inmaduras, pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo mesentérico, actividad enzimática baja y un factor de colonización bacteriano anormal.¹³

El empleo de organismos vivos inmunomoduladores y responsables del equilibrio de la flora intestinal, ha demostrado reducir la frecuencia de ECN. En una revisión realizada por Alfaleh K y Bassler D. en el año 2010 analizaron 9 estudios, en cinco se concluye que la administración de los probióticos profilácticos redujo



UNIVERSIDAD DE CUENCA

significativamente la incidencia de ECN grave estadio II-III RR típico 0,32, IC del 95%: 0,17 a 0,60; DR típica -0,04, IC del 95%: -0,06 a -0,02; NNT 25.²

La evidencia es clara sobre el beneficio que ofrece la administración de probióticos en los prematuros pero cabe destacar que los estudios expuestos en el meta análisis han sido aplicados en pacientes de diversas características demográficas procedentes de Israel, Grecia, Japón, Taiwan e Italia, pocos son los estudios realizados a nivel de América latina y entre las investigaciones revisadas se destaca una realizada en Colombia por Forero y Vera en el año 2005 donde se demuestra este efecto beneficioso de los probióticos en la prevención de ECN.

Cada individuo responde de una manera diferente ante los mecanismos de acción de los medicamentos y esto está determinado genéticamente. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio pueden ser aplicados en general a un medicamento en el tratamiento de una enfermedad determinada, pero informan poco sobre lo que va a ocurrir a nivel de cada paciente. De ahí nace la necesidad de aplicar estos estudios en nuestros neonatos para demostrar la eficacia de los probióticos en la prevención de ECN y en un futuro incluirlo como norma en el servicio de neonatología.



3. JUSTIFICACIÓN

Cada año en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso ingresan alrededor de 200 prematuros, y entre estos el 14,3% desarrollan ECN con una elevada mortalidad y altos costos para la institución. Por esto creemos que es importante evaluar el uso de probióticos en la prevención de ECN. Sabiendo que la idiosincrasia o variabilidad en la respuesta ante los medicamentos varía genéticamente en individuos o grupos poblacionales es necesario realizar investigaciones para evaluar el efecto de los probióticos en esta enfermedad tan grave y de alta mortalidad, y en un futuro si sus resultados son beneficiosos continuar con su utilización dentro de los protocolos neonatales del Hospital Vicente Corral Moscoso.

El impacto social que se pretende con esta investigación es prevenir y disminuir la frecuencia de enterocolitis necrotizante y sus complicaciones en los neonatos pre términos, reduciendo también costos y tiempo de estadía. Los beneficiarios directos serán los prematuros ingresados en el servicio de neonatología al prevenir el desarrollo de ECN y sus complicaciones. La Universidad de Cuenca y el Hospital Vicente Corral Moscoso como beneficiarios indirectos podrán impulsar el desarrollo de protocolos preventivos para esta enfermedad. La difusión se realizará a través de la publicación del estudio, en la revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y la presentación a las autoridades del Hospital y del Ministerio de Salud.



4. FUNDAMENTO TEORICO

4.1 Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad grave que afecta a los recién nacidos, en especial prematuros, con una frecuencia y morbi-mortalidad elevados. Fernández en el año 2006, en España, encontró 1 a 3 casos de ECN por 1000 recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados neonatales¹; Alfaleh K. y Bassler D. publicaron en la biblioteca Cochrane en el año 2010 que la frecuencia de ECN en Estados Unidos era del 2-22% de neonatos de bajo peso <1500g, un 28 % en Hong Kong, 14% en Argentina, 7% en Austria y 1,7% en Japón.² En nuestro hospital se ha observado un 14.3% de enterocolitis necrotizante por año en los neonatos prematuros en los años 2008-2010.²

W. Yee, A. Singh y cols realizaron un estudio sobre la incidencia y presentación de ECN en prematuros en las unidades de neonatología que participan en la Red de Trabajo Nacional Canadiense desde el año 2003 al 2008 incluyendo prematuros menores de 33 semanas y se obtuvo un porcentaje de 5,1% de ECN en estadio mayor o igual a 2.²³

En el Hospital Pediátrico de la Habana en 1998, Mena y cols, realizaron un estudio retrospectivo donde reportan que 63 pacientes fallecieron por ECN durante un período de 25 años; el 71,4% pertenecieron a raza blanca; el 68,2% el sexo masculino; el 46 % del total de la muestra estudiada tuvo un peso al nacer inferior

² Departamento de Estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso 2008-2010



UNIVERSIDAD DE CUENCA

a los 1 500 g, la prematuridad apareció asociada en el 55,5 % de los fallecidos y el 65 % tuvo lactancia mixta desde el momento de nacimiento.¹⁵

La edad media al diagnóstico en el grupo de ECN de inicio temprano se ha observado a los 7,6 días en comparación con 32 días en el los pacientes con ECN tardía.²³

Se ha sugerido una teoría multifactorial en la que interactúan la prematuridad, alimentación con fórmula, isquemia y colonización bacteriana para iniciar el daño en la mucosa intestinal por medio de una vía común final que incluye la activación de la cascada inflamatoria. El daño de la misma genera la invasión de la pared intestinal por bacterias que producen gases, que determinan una acumulación intramural de gases. Esta secuencia de eventos puede progresar a una necrosis transmural y gangrena del intestino y por último múltiples sitios de perforación intestinal y peritonitis.^{3, 22}

Los factores que se encuentran asociados ECN como se mencionó anteriormente son la prematuridad, bajo peso, policitemia perinatal, exanguinotransfusión, consumo materno de drogas y el uso de narcóticos durante los tres primeros días de vida; alimentación con leche de fórmula, infecciones, uso de esteroides posnatales, y presencia de anomalías congénitas.^{1,2,3,22.}

W.Yee y cols en el año 2003-2008 encontraron en su estudio que las morbilidades clínicas asociadas significativamente con ECN fueron el síndrome de distrés respiratorio, ductus arterioso persistente tratado con indometacina después de las 24 horas de vida, infección nosocomial, hemorragia intraventricular grado III y



mayor tiempo de ventilación. La mortalidad en este estudio fue mayor en niños con ECN que en aquellos sin ECN²³.

4.1.1 Factores de Riesgo de Enterocolitis Necrotizante

La prematurez representa el factor de riesgo más importante, debido a la inmadurez de la mucosa intestinal que impide un desarrollo normal de los mecanismos de defensa como ocurre en los niños grandes y adultos. El intestino fetal es estructuralmente maduro a las 19 semanas de gestación, pero no así funcionalmente por lo que es necesario un estímulo antigénico de origen bacteriano para completar su maduración a este nivel. Se ha observado por ejemplo en los recién nacidos menores de 32 semanas un déficit de FNT alfa, interleucinas 6 y 7, y disminución cuantitativa y cualitativa de inmunoglobulinas.¹³

Varios estudios han mostrado además que la función de la mucosa del recién nacido prematuro es madura para digerir y absorber nutrientes, y que la intolerancia alimenticia del prematuro es debida a inmadurez motora y no incapacidad funcional de la mucosa. El prematuro los 10 primeros días de vida puede lograr una maduración progresiva de su ciclo motor si se alimenta en forma progresiva.^{8, 13.}

La isquemia en el territorio de la circulación mesentérica se ha implicado como mecanismo asociado causado posiblemente por una alteración en la distribución del volumen sanguíneo cardíaco sobre el territorio esplácnico que desarrolla una necrosis y perforación intestinal en el recién nacido con ECN. En este grupo se encuentran aquellos neonatos policitémicos, con asfixia en donde se reduce la



UNIVERSIDAD DE CUENCA

difusión de oxígeno a los tejidos.^{15, 21} Garbagnati C. reporta en el 2009 en un estudio realizado en el Hospital Italiano de 130 recién nacidos policitémicos sometidos a una exanguinotransfusión el porcentaje de ECN fue de 4.7% si se realizó por vía periférica y de un 10.4% por vía umbilical.⁸

La alimentación con leche de fórmulas carentes de factores inmunomoduladores llevan a una respuesta inflamatoria y sobre crecimiento bacteriano en RN prematuros, con hipoxia y lesión intestinal.⁸ La administración gástrica temprana y mínima de calostro se ha relacionado con la menor incidencia de ECN, al estimular la motilidad intestinal y favorece la maduración del intestino a través de la liberación de inmunoprotectores como IgA, leucocitos, lactoferrina, lisozima, y factores de crecimiento de lactobacilos. Un estudio aleatorizado en el año 2010 por Lucas y col en más de 900 RN menores de 1850gr, los alimentados por leche de fórmula presentaron 6 y 10 veces más probabilidades de presentar ECN.¹³

El aparato gastrointestinal del prematuro se expone a la colonización bacteriana y a los alimentos a veces varios meses antes de que su programación genética soporte esta exposición. Las estrategias de una alimentación cuidadosa indican que es posible preparar la zona del intestino e inducir las enzimas digestivas y las hormonas intestinales tróficas. Sin embargo la alimentación rápida con fórmulas artificiales, pueden producir estasis luminal, crecimiento excesivo bacteriana, producción de toxinas y traslocación bacteriana en sangre y ganglios linfáticos. Esto conduce a procesos inflamatorios pudiendo desarrollar una enterocolitis.¹³



En Barcelona- España en 1996, Carbonell y col realizaron un estudio en el que demuestra la existencia de una infección grave, la presencia de apneas y los incrementos dietéticos superiores a 20 cc/kg/día fueron factores de riesgo para ECN que mantienen un nivel de significación $< 0,05$ en los recién nacidos pretérmino.¹⁶

Anteriormente se mencionó sobre la relación del consumo de drogas maternas asociadas con presencia de enterocolitis necrotizante y esto posiblemente por la cantidad de receptores que presenta la mucosa intestinal a drogas como la morfina por ejemplo que provoca una disminución en la función motora del intestino.¹³

4.1.2 Manifestaciones Clínicas de Enterocolitis Necrotizante

En neonatos pretérminos la aparición de enterocolitis necrotizante después del inicio de las alimentaciones entéricas suele diagnosticarse entre los 14 y 20 días de edad. La presentación clínica puede variar desde una distensión abdominal, el cual es el signo temprano más frecuente, observado en 70% de los casos; íleo, mayores volúmenes de aspirado gástrico, aspirado biliar o signos visibles de choque; y otros inespecíficos como temperatura lábil, apnea, bradicardia.

El reconocimiento clínico de la ECN se clasifica en etapas de progreso de la enfermedad, y con base a los hallazgos sistémicos, gastrointestinales y radiográficos se ha clasificado dentro de la escala propuesta por Walsh y Kliegman modificado por Bell que comprenden: Etapa **I a: Sospecha** apnea, bradicardia, letargia, alteración de temperatura, residuos, distensión, y vómitos.



signos radiológicos negativos; **I b: Sospecha:** signos clínicos similares que la, con sangre en heces y radiología negativa; **II a: ECN confirmada leve:** igual que I b, íleo, hipersensibilidad, presencia de masa, y en la o radiografía abdominal se observa dilatación, íleo y neumatosis; **II b: ECN confirmada moderada** Igual que II a, acidosis, trombocitopenia, ascitis, hipersensibilidad, masa, en radiografía abdominal igual que II y además gas portal; **III a: ECN avanzada grave:** apnea, hipotensión, bradicardia, peritonitis, ascitis, acidosis, CID y neutropenia y eritema. En radiografía abdominal igual que II b más ascitis; y **III b: ECN avanzada grave:** clínicamente igual que III a y en la radiografía abdominal signos de perforación.^{1,}

3,4

4.2 Prevención de Enterocolitis Necrotizante

Algunas medidas preventivas lograron mejorar los mecanismos inmunológicos locales, disminuyendo la frecuencia de ECN, entre estas se encuentra la alimentación exclusiva con leche materna, la implementación de controles estrictos en las medidas de prevención de infecciones y los probióticos.

4.2.1 Probióticos y prevención de ECN

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas y están encargados de mantener un equilibrio intestinal.¹⁴

Investigaciones sobre los probióticos sugieren que proporcionan una amplia gama de beneficios pero solo aquellos que han sido bien estudiados.



La diversidad microbiana entre los individuos es bastante notoria cada uno alberga su propio patrón distintivo que depende del genotipo y la transmisión vertical en el nacimiento.²²

Las bacterias probióticas son identificadas por género, especie y cepas. Los Lactobacilos, Bifidobacterias y Estreptococos son las más ampliamente utilizadas como probióticos carentes de efectos secundarios.

Para un correcto funcionamiento de las bacterias probióticas es necesario que se cumpla dos factores principales:

- Factores de adaptación que permita que los nuevos nichos se acoplen al huésped.
- Factores probióticos: estos comprenden tres mecanismos de acción, mantener el balance intestinal, protección epitelial e inmunomodulación.

Los mecanismos de acción de los probióticos se centran en afectar a las bacterias intestinales aumentando el número de microorganismos anaerobios beneficiosos y disminuyendo los potencialmente patógenos.

De esta manera los probióticos actúan de la siguiente manera:

- Regulan la homeostasis microbiana intestinal.
- Producen un medio ambiente restrictivo fisiológico al inducir un pH ácido por debajo de 4, generar H₂S y alterar el potencial redox.
- Modular la respuesta inflamatoria local y sistémica
- Producción de bacteriocinas



UNIVERSIDAD DE CUENCA

- Estabilizar y mantener la función de la barrera de la mucosa intestinal.
- Aumentar la expresión de las mucinas íleocolónicas MUC2 y MUC3, y recubrir el intestino de una capa de moco.
- Estimular los macrófagos expuestos a probióticos para secretar citocinas, tales como IL2 que aumentan la inmunidad celular y la IL10 que suprime la respuesta inflamatoria.
- Competir en la adherencia con los patógenos
- Modificando las toxinas
- Activando los macrófagos locales para que aumenten la presentación de los antígenos a los linfocitos B y aumentando la producción de la inmunoglobulina A secretora tanto local como sistémica.^{13,23} Los Lactobacilos y bifidobacterias en niños tienen efectos poderosos en la inmunidad humoral especialmente en los niveles de IgAs. Un incremento similar de IgA en recién nacidos prematuros se observa después de recibir Bifidobacterias Lactis.

Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al estimular los mecanismos inmunitarios de la mucosa y los no inmunitarios a través del antagonismo y competencia con los patógenos.

La presencia de estos microorganismos en los neonatos se inicia desde el momento del parto, por ejemplo en el vaginal una colonización temprana por bifidobacterias y lactobacilos mientras que los recién nacidos por cesárea se colonizan hasta 30 días después. En los neonatos alimentados por leche materna, las bifidobacterias son el principal germen constituyente de la flora intestinal y en menor cantidad los lactobacilos y estreptococos.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

La flora bacteriana del prematuro extremo por ejemplo es diferente del recién nacido normal que se caracteriza por un retraso en la colonización bacteriana. J. Neu y N. Li en el 2003 publican un estudio sobre el desarrollo y anatomía neonatal e indican que hubo una colonización intestinal del 50% en prematuros de 1500-1990 gr y del 25% en aquellos de menos de 1500gr. La implantación de bifidobacterias se observan en el recién nacido cuando esta cerca de las 34 semanas por lo tanto la edad gestacional menor de 30 semanas disminuye habilidad intestinal de ser colonizado. En los menores de 24 semanas se ha evidenciado un número bajo de lactobacilos. El estrés materno así como el uso de corticoides disminuye la colonización de bifidobacterias y lactobacilos respectivamente.

Por otro lado el clostridium se ha visto relacionada con el desarrollo de ECN a través de la producción de ácido butírico, este incrementa la secreción de IL8 poderoso factor quimiotáctico de neutrófilos y la invasión de polimorfonucleares. La administración de bifidobacterias disminuye la concentración de clostridium y por consiguiente de ácido butírico. Los lactobacilos actúan produciendo ácidos orgánicos como acético, cítrico y láctico que tienen actividad bactericida, la misma que se ha demostrado con la capacidad de adherencia sobre la E. Coli. Se ha observado que induce enzimas mutágenas fecales, estimula macrófago y producción de bacteriocinas, modulan la inmunidad intestinal, formación de vitaminas y maduración de la mucosa intestinal^{13,14}.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

El VSL # 3 es una mezcla de probióticos constituido por streptococos salivarius, bifidobacterias, lactobacilos y estreptococos que inducen la producción de mucinas, inhibe IL8, induce la producción de células B, incrementa la producción de IgAs, regula la producción de citocinas, y regula la producción de ácidos grasos de cadena corta y vitaminas.^{13,14}

Las dosis necesarias varía mucho de una cepa a otra, algunos productos son administrados en un rango de 1 a 10 mil millones de ufc dosis, por otro lado otros productos son beneficiosos a dosis inferiores y otros requieren muchísimas más.¹⁴

Algunos lactobacilos y bifidobacterias son residentes habituales de flora intestinal y por tanto carecen de toxicidad por lo que su administración es segura.

Varios estudios demuestran que la efectividad de los probióticos disminuye la frecuencia de ECN en prematuros, por ejemplo Deshpande y col en la revista 'The Lancet' en el año 2007, publicaron una investigación en la que participaron investigadores de diferentes hospitales australianos y de la Universidad de Western Australia, y estos autores analizan siete ensayos clínicos que involucraban a 1.393 prematuros de muy bajo peso (inferior a 1.500g) con enterocolitis necrotizante en estadio 2 (fase inicial) o superior, observaron que un 2% de los neonatos que habían recibido un probiótico desarrolló la enfermedad frente a un 6% de los que habían sido tratados de forma convencional.⁵

Hung Chi Li y cols en Taiwán en el año 2005 en un estudio en el que se incluye 367 RNPRTBP, usando Lactobacillos y Bifidobacterium a dosis de 125mg/kg al



día, observaron una incidencia de 5% en aquellos que recibieron probióticos vs el 12.8% de aquellos que no recibieron. ⁷

Alfaleh y col año 2010, realizaron una revisión desde 1980 hasta 2010 donde se incluyeron 16 ensayos elegibles, de los cuales 9 cumplieron los criterios de inclusión y solo 5 demuestran que la administración de suplementos de probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (CR típico 0,35; IC del 95%: 0,4 a 0,52). ²

Alona Biny Nun y col, durante el año 2001-2004 realizan un estudio incluyendo neonatos pretérminos y de bajo peso, en quienes se utilizó probióticos como *Bifidobacterium bifidum*, *infantis* y *Streptococcus termophilus* en leche suplementaria y se observó una reducción de la incidencia de ECN desde 17% a 4%. ¹¹

Forero y cols en el 2003 y 2004, realizaron un estudio con el probiótico VSL 3 que incluyó 39 recién nacidos menores de 1500gr, este número de neonatos se dividió en dos grupos, uno de 20 que no recibió probióticos y de 19 que si recibieron. En el primer grupo se observó siete casos de ECN (incidencia: 35.0%, IC 95% 15.4-59.2) y el segundo presentó solo uno; en un paciente con 632 gramos (incidencia: 5.3%, IC 95% 0.1- 26.0). ^{6,13.}

Como en nuestro medio la frecuencia de ECN es alta pretendemos en esta investigación evaluar los beneficios que el probiótico tiene al disminuir la frecuencia de esta enfermedad, y por consiguiente disminuye la mortalidad, aumenta la supervivencia y reduce costos hospitalarios.



5. HIPÓTESIS

El uso de probióticos en los prematuros del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso disminuye la frecuencia de ECN desde el primer día de administración durante el año 2012 en comparación con los neonatos pretérminos que no recibieron durante el año 2011.



6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la frecuencia de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos que reciben probióticos más terapia convencional en el año 2012 con pacientes que recibieron terapia convencional en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2011.

6. 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la frecuencia de ECN en neonatos pretérminos que reciben probióticos más terapia convencional según peso, edad y sexo.
2. Determinar la frecuencia de ECN en neonatos pretérminos que recibieron terapia convencional según peso, edad y sexo durante el año 2011.
3. Determinar los efectos adversos que presenten los neonatos con la administración de los probióticos.



7. VARIABLES

7.1 VARIABLE DEPENDIENTE Enterocolitis Necrotizante

7.2 VARIABLES INDEPENDIENTE Probióticos

7.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES (Ver anexo 1)



8. METODOS Y TECNICAS

8.1 Tipo de estudio:

Es un estudio de cohorte realizado en los recién nacidos pretérminos ingresados durante el año 2011 y 2012 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

8.2 Unidad de análisis y observación:

Recién nacidos pretérminos ingresados en el servicio de neonatología durante el año 2011 que fueron tratados según el protocolo de manejo del servicio, y prematuros ingresados durante el año 2012 que recibieron además probióticos.

8.3 Universo:

Recién nacidos pretérminos ingresados en la unidad de neonatología del hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2011-2012.

8.4 Muestra:

La muestra se calculó en base a la prevalencia de enterocolitis necrotizante que fue del 16.4% sin administración de probióticos y de 4.2% con la administración de los mismos. La muestra fue de 113 calculando un 10% de pérdida con un total de 124 pacientes en el grupo expuesto y 124 para el grupo no expuesto, con un nivel de confianza de 95% y un poder al 80%.

8.5 Criterios de inclusión:

Todos los recién nacidos pretérminos que recibieron terapia convencional y que posteriormente fueron diagnosticados de enterocolitis necrotizante en el año 2011



y todos los prematuros que ingresaron al servicio de neonatología durante el año 2012.

8.6 Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los recién nacidos pretérminos que no pudieron recibir medicación vía oral, que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico y estuvo contraindicada la administración de medicación por vía oral, prematuros con diagnóstico de enterocolitis necrotizante previo a la administración de probióticos durante el año 2012 y recién nacidos cuyos padres no autorizaron el procedimiento.

8.7 Procedimiento:

La población de estudio se dividió en dos grupos, el primero llamado de comparación, que comprendió un número de 113 prematuros que cumplieron con los criterios de inclusión e ingresaron durante el año 2011 en la unidad de neonatología. Los datos de estos pacientes fueron obtenidos de las historias clínicas archivadas en el departamento de estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso y posteriormente fueron registrados en la encuesta respectiva.

El segundo grupo llamado de intervención comprendió una muestra de 113 prematuros que ingresaron desde febrero hasta octubre del 2012 al servicio de neonatología y cumplieron con los criterios de inclusión. Este grupo recibió VSL 3, un probiótico multiespecie compuesto por *Streptococcus salivarius*, *Bifidobacterium breve*, *infantis*, *longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *lactobacillus delbrueckii*, y *Streptococcus faeciu*. La



UNIVERSIDAD DE CUENCA

presentación del mismo en sobres de contenido granulado de 1gr que se conservaron a temperatura +2 y + 8°C.

Para la administración del probiótico se obtuvo el consentimiento informado de parte de los representantes legales de los prematuros.

El personal de enfermería previamente capacitado y encargado de la medicación fueron los que administraron el probiótico bajo vigilancia de la autora y del personal médico que labora en esta unidad.

Desde el primer día que el niño inició una alimentación enteral de 3ml o más de leche materna o de fórmula se administró el probiótico a dosis de 1gr/día en 3ml de leche materna o fórmula. La mayoría de pacientes recibieron el producto por 14 días y otros recibieron en un tiempo menor debido a que fueron dados de alta. Con la colaboración del personal médico y participación de la autora diariamente se identificaron los pacientes que presentaron ECN, analizando los signos y síntomas según los criterios de Bell fueron registrados en el formulario (anexo n°2) correspondiente y el seguimiento se realizó hasta el día que egresaron del servicio.

Una vez recolectada la muestra se determinó la frecuencia de ECN presentada en cada grupo según las variables establecidas.

8.8. Procedimientos para garantizar aspectos éticos

Para garantizar los aspectos éticos del presente estudio se solicitó el consentimiento informado (anexo 3) de los padres o a sus representantes legales,



además la debida autorización del director de la institución y del coordinador del departamento de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

8.9. Plan de análisis

Para la tabulación de datos se utilizó el programa SPSS versión 15, Excel 2010 y Minitab 15, para la presentación de la información se emplearon tablas según tipo de variable. Para el análisis se utilizó estadísticos como frecuencia, porcentaje, medidas de tendencia central como promedio y desvío estándar, para buscar factor de riesgo Riesgo Relativo (RR), IC 95%, y se obtuvo el chi cuadrado.

Además del RR para comprobar la hipótesis se utilizaron Reducción del Riesgo Relativo (RRR) y Número Necesario a Tratar (NNT).



9. RESULTADOS

Tabla N° 1

Características demográficas de los recién nacido pretérminos del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	Grupo de Comparación N° 113		Grupo de Intervención N°113		Valor P
Género					
Masculino (N°,%)	65	57	53	46,9	0,143
Femenino (N°,%)	48	42	60	53,1	0,143
Edad Gestacional (\bar{X} , DS)	33	2,6	33,2	2,6	0,564
Límite (N°,%)	36	31,9	45	39,8	0,267
Moderado (N°,%)	55	48,7	52	46	0,790
Extremo (N°,%)	22	19,5	16	14,2	0,374
Peso (\bar{X} , DS)	1546	385,2	1380	340	0,001
Bajo Peso(N°,%)	67	59,3	49	43,4	0,023
Muy Bajo Peso(N°,%)	35	31	49	43,4	0,073
Extremadamente Bajo Peso (N°,%)	11	9,7	15	13,3	0,532

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel

La población de estudio comprendió un total de 113 recién nacidos pretérminos que ingresaron durante el año 2011 en el servicio de neonatología y 113 prematuros quienes recibieron probióticos durante el año 2012, el análisis de los mismos se realizaron mediante el programa Minitab 15 obteniéndose los siguientes resultados: el grupo de prematuros de género masculino y femenino fue similar en el grupo de intervención y el grupo de comparación (valor p 0,143). En relación con la edad gestacional tanto límite, moderada y extrema fueron estudiados en un porcentaje similar en los grupos de estudio, con una media de 33



UNIVERSIDAD DE CUENCA

semanas. Según el peso de los recién nacidos pretérminos podemos observar que el grupo de comparación e intervención no son similares estadísticamente (valor p 0.001) debido a que existe una diferencia marcada entre el peso de ambos grupos. Dentro de los grupos según el tipo de peso los de muy bajo peso y los extremadamente bajo peso presentaron un valor p 0,073 y 0.532 respectivamente siendo estadísticamente iguales en ambos grupos. En relación con el número de pacientes de bajo peso observamos que estadísticamente no son similares (valor p 0.023) ya que el número de neonatos es mayor en los que no recibieron probióticos en comparación con aquellos que recibieron el producto, pudiendo variar la similitud entre las poblaciones.



Tabla N°2

Enterocolitis Necrotizante en prematuros que recibieron probióticos y que no recibieron probióticos en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	ECN	SIN ECN	RR	Valor P	RR reducido	NNT
Con Probióticos	12	101	0,48	0,019	0,52	8,7
Sin Probióticos	25	88				
TOTAL	37	189				

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M

En el grupo de intervención se observa que de los 113 prematuros que recibieron probióticos, 12 presentaron enterocolitis necrotizante durante el año 2012 en relación con el grupo de comparación que fueron 25 durante el año 2011(RR 0,48; IC 95%, valor p <0.05 (0,019).

Los probióticos reducen el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en un 52%, siendo necesario tratar 8,7 neonatos prematuros para prevenir el desarrollo de esta enfermedad en 1 de ellos.



Tabla N°3

Frecuencia de ECN en recién nacidos pretérminos que recibieron probióticos según género en el servicio de neonatología en el Hospital Vicente Corral

Moscoso. Cuenca 2012

	Masculino		Femenino	
	N°	%	N°	%
ECN	4	7,5	8	13,3
SIN ECN	49	92,5	52	86,7
Total	53	100	60	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M

En esta tabla se observa que el mayor número de neonatos que presentaron protección con la administración de probióticos fueron los de género masculino con un 92,5% de casos sin ECN.



Tabla N° 4

Riesgo de ECN en recién nacidos pretérminos según edad gestacional que recibieron probióticos en el servicio de neonatología en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	ECN		SIN ECN		RR	Valor P
	N°	%	N°	%		
Límite	4	33,3	41	40,6	0,64	0,47
Moderado	4	33,3	48	47,5	0,35	0,04
Extremo	4	33,3	12	11,9	0,69	0,45
Total	12	100	101	100		

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Los recién nacidos que presentaron menor riesgo de enterocolitis necrotizante con la administración de probióticos según su edad gestacional fueron los prematuros moderados (RR 0,35; valor p 0,04).



Tabla N°5

Riesgo de ECN en recién nacidos pretérminos según peso que recibieron probióticos en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	ECN		SIN ECN		RR	Valor P
	N°	%	N°	%		
Bajo Peso	3	25	46	45,5	0,46	0,2
Muy bajo peso	6	50	43	42,5	0,39	0,03
Extremadamente Bajo Peso	3	25	12	11,8	0,44	0,16
Total	12	100	101	100		

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

La administración de probióticos redujo el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en todos los grupos ($RR < 1$), siendo estadísticamente significativo en los neonatos de muy bajo peso (valor $p < 0.05$).



Tabla N°6

Frecuencia de ECN en los recién nacido pretérminos según género durante el año 2011 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	Masculino		Femenino	
	N°	%	N°	%
ECN	13	20	12	25
SIN ECN	52	80	36	75
Total	65	100	48	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Durante el año 2011 se observa que hubo un mayor porcentaje de ECN en los pacientes de sexo femenino (25%) en relación con el masculino (20%).



Tabla N°7

Frecuencia de ECN en los recién nacido pretérminos según peso durante el año 2011 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Cuenca 2012.

	Bajo Peso		Muy Bajo Peso		Extremadamente Bajo Peso	
	N°	%	N°	%	N°	%
ECN	9	13,4	11	31,4	5	45,5
SIN ECN	58	86,6	24	68,6	6	54,5
Total	67	100	35	100	11	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Los pacientes que presentaron mayor porcentaje (45.5%) de ECN sin la administración de probióticos fueron los de peso extremadamente bajo (<1000gr), representado el grupo más vulnerable de esta población.

Una menor frecuencia de ECN se observó en los niños con un peso de 2500-1500gr (bajo peso).



Tabla N°8

Frecuencia de ECN en los recién nacido pretérminos según edad gestacional durante el año 2011 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

	Límite		Moderado		Extremo	
	N°	%	N°	%	N°	%
ECN	5	13,9	12	21,8	8	36,4
SIN ECN	31	86,1	43	78,2	14	63,6
TOTAL	36	100	55	100	22	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Según la edad gestacional se observó una frecuencia mayor de ECN en prematuros moderados (N°12) y extremos (N°8) durante el año 2011.



Tabla N° 9

Frecuencia de ECN en neonatos pretérminos ingresados en el año 2011 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso según edad.

Cuenca 2012.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
1-7días	8	32
8-14 días	7	28
>15 días	10	40
Total	25	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Los neonatos pretérminos que ingresaron durante el año 2011 y presentaron durante su estadía ECN el mayor porcentaje se observó en los niños que tenían una edad mayor a los 15 días de vida.



Tabla N°10

Frecuencia de Enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos que recibieron probióticos según edad. Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca 2012.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
1-7días	4	33,3
8-14días	6	50
>15días	2	16,7
TOTAL	12	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Md. Eulalia Peñafiel M.

Durante la administración de probióticos se observó que el mayor porcentaje de enterocolitis necrotizante se presentó entre los 8-14 días de vida y solo dos casos de ECN luego de los 15 días de vida.



10. DISCUSIÓN

En esta investigación se observó un porcentaje de ECN del 10.6% en prematuros que recibieron probióticos multiespecie VSL#3; Forero en Colombia en el año 2008 encontró un 5,3% de casos de ECN con el uso de probióticos. Esta diferencia se explica porque la muestra de nuestro estudio es mayor que la muestra de Forero, y en este último se incluyeron neonatos menores de 1500gr, mientras que el nuestro captó todos los menores de 2500gr.

Nuestro trabajo observó un RR de 0,48 (IC 95%, valor p 0,019) con la administración del probiótico VSL #3; un valor significativo se encontró en un metaanálisis realizado por Alfaleh D. y Bassler K. en el 2010, donde el riesgo de padecer ECN con la administración de probióticos fue de 0,32 con IC 95%.

En nuestro estudio fue necesario tratar 8 prematuros para prevenir 1 caso de ECN, mientras que en el trabajo ya comentado de Alfaleh D y Bassler K se requiere tratar 25 prematuros para prevenir un caso de ECN. Esta diferencia se debe a: que la edad media observada en el metaanálisis fue de 30,2 semanas de gestación, correspondiendo a prematuros extremos que presentan mayor riesgo para desarrollar ECN. Forero en su trabajo necesitó tratar 4 prematuros para prevenir 1 caso, presentando el grupo de intervención una muestra menor a la nuestra.

En relación con ECN y peso nosotros encontramos una reducción significativa en los neonatos de muy bajo peso con una media de 1380gr, observándose un porcentaje del 6% de ECN con la administración de probióticos y del 31,4% sin la administración de los mismos. Forero en Colombia incluye solo prematuros



UNIVERSIDAD DE CUENCA

menores de 1500gr, observándose una media de 1020gr, presentando un 5,3% de ECN con la administración de probióticos frente a un 35%. Alfaleh D. Bassler K presentaron también una reducción significativa en los grupos de muy bajo peso.

Como podemos observar en los tres estudios, el uso de probióticos demuestran su eficacia en este grupo poblacional, que es el que ingresa con más frecuencia a las unidades de neonatología y son los más vulnerables de padecer ECN.

En los trabajos anteriores y el nuestro no se demostró una reducción significativamente estadística de ECN en los neonatos con un peso inferior de 1000gr, aunque se observó un RR de 0,44 y una disminución de la frecuencia de esta enfermedad. Esta falta de significancia estadística se debe a la limitada sobrevivencia que presenta este grupo poblacional, ingresando en menor número y permaneciendo hospitalizados por corto tiempo en las unidades de neonatología.

En cuanto al sexo en nuestro trabajo encontramos un porcentaje de ECN del 7,5% con la administración de probióticos en varones frente a un 13,3% de casos que se observaron en las mujeres. Estas variables no pudieron ser comparadas con otros estudios ya que no evaluaron dichas características.

La administración del probiótico disminuyó la frecuencia de ECN en los prematuros mayores de 15 días de vida con un porcentaje de 16,7% en aquellos que recibieron probióticos frente a un 40% en los que no recibieron. Esta variable no fue analizada en otros estudios por lo que tampoco pudo ser comparada.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Esto explica la importancia de administrar los probióticos durante los primeros días de vida en los que los prematuros están sujetos a cambios de adaptación, inician alimentación enteral y están sometidos a múltiples factores de riesgo.



11. CONCLUSIONES

La administración del probiótico multiespecie VSL3 de 1gr al día durante 14 días en neonatos pretérminos disminuye la frecuencia de ECN, reduciendo el riesgo de padecerla en un 52%, siendo necesario tratar con este probiótico un número de 8 prematuros para prevenir un caso de esta patología; sin encontrar efectos colaterales.

Los grupos que mayor beneficio obtuvieron en la reducción de la frecuencia de ECN fueron los prematuros moderados, de muy bajo peso y de género masculino.



12.RECOMENDACIONES

Luego de comprobar el beneficio que ofrece la administración de los probióticos a los neonatos pretérminos recomendamos mantener el uso de los mismos para prevenir más casos de ECN, pudiendo en un futuro formar parte de la normativa neonatal propuesta por el Ministerio de Salud.



13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández I, De la Cueva Terán I. Enterocolitis Necrotizante Neonatal. Bol Pediatr 2006; 46(supl. 1): 172-178
2. Alfaleh K, Bassler D. Probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuras. Biblioteca Cochrane Plus 2008 Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
3. Gomella TL. Neonatología. Sexta Edición. Editorial Mc Graw Hill 2011; pag.512-515.
4. Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis; Journal Perinatology 2009; S 29. Disponible en: www.nature.com.jp
5. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight. The Lancet 2007; Vol 3; 1614-1620 Disponible en: www.evidencias en pediatria.com
6. Gómez F, Cala V. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. MedUNAB 2005; Vol.8. Disponible en <http://editorial.unab.edu.co/revistas/medunab>
7. Lin H, Su B, Chen A, Lin Tw, Tsai C, Yeh t, et al. Probióticos en prematuros extremos y enterocolitis necrosante; Pediatrics 2005; 115: 1-4.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

8. Ceriani J. Neonatología Práctica. Editorial Panamericana. Buenos Aires-Argentina.2009; pag. 695-701.
9. Menéndez M; Villaure M. Enterocolitis Necrotizante; Medical Publishing Internet. Pediatría2009. Disponible en: http://knol.google.com/k/manuel-menendez/enterocolitis_necrotizante/1bbsle13m97c0/344
10. Katmisuka MD, Horton MK, et al. The Incidence of Necrotizing Enterocolitis After Introducing Standardized Feeding Schedules for Infants between 1250 and 2500 Grams and Less than 35 Weeks of Gestation. Pediatrics 2000; 105: 379-384.
11. Bin-Nun A, Bromiker R ,Wilschanski M, et al. Probióticos orales y Enterocolitis necrotizante; Journal of Pediatrics 2005;147:192-6.
12. Cuenca E, Martínez V, Mauri V, Frasca V, Berghoff R, Molina J, Barrera G. Enterocolitis Necrotizante: Factores de Riesgo y Morbimortalidad. Hospital de Niños SO Ludovica. La Plata-Argentina. 2007.
13. Gómez FJ. Papel de los Probióticos. Editorial Distribuna. Colombia 2010; pag. 242-248, 271-302.
14. Guarner F, Khan A, Garisch J, et al. Probióticos y Prebióticos. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. 201.
Disponible en:
http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/19_probioticos_prebioticos_es.pdf



UNIVERSIDAD DE CUENCA

15. Mena V, Riverón R, Pérez J, Fernández B. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por enterocolitis necrotizante. Revista Cubana 1998; Vol. 70; pag 100-104.
16. Carbonell X, Esqué MT, Ojuel J, Ascaso C, et.al. Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante. Anales Españoles de Pediatría 1998; Vol 45; pag 348-402.
17. Hung-Chih Lin, Chyong-Hsin Hsu, Hsiu-Lin Chen, et.al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants. Pediatrics 2008; pag122, 693. Disponible en:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/122/4/693.full.html>
18. Torres W, Calderón L, Albornoz A. Componente Normativo Neonatal. Ministerio de Salud Pública. Ecuador 2008; pag 54-66.
19. Cruz M, Jiménez R. Nuevo Tratado de Pediatría. Editorial Océano. Barcelona-España 2010; pag 97,166.
20. Neu J, Allan W. Necrotizing Enterocolitis. The New England Journal of Medicine 2011; 364:255-64.
21. Paúl A, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke R. Enterocolitis Necrotizante y transfusión de glóbulos rojos en prematuros. Pediatrics 2011; 127; 635-64.
22. Cuenca E, Martínez V, Mauri V, Frasca V, Berghoff R, et al. Enterocolitis Necrotizante: Factores de Riesgo y morbimortalidad. Rev. Cirugía Infantil.2011;



97-102.

23. W. Yee, A. Singh, W Shah, K. Aziz, et al. Incidencia y presentación de enterocolitis necrotizante en prematuros. Pediatrics 2012; 129; 298. Disponible en: www.intramed.com

24. R. Arandia, M. Camacho, E. Fernández. Uso de probióticos enterales para reducir la incidencia y gravedad de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento en unidad de cuidados intensivos neonatales del materno infantil "Germán Urquidi". Gaceta Médica Bol v.33 n.2. Cochabamba 2010. Disponible en: <http://www.scielo.org>.



14. ANEXOS

Anexo 1

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
Enterocolitis Necrotizante	Proceso inflamatorio e infeccioso intestinal agudo.	Etapa I: Sospecha Etapa II: Confirmada Etapa III: Avanzada	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia. Residuo, Distensión abdominal leve, sangre heces Radiología normal. Igual I +ausencia ruidos intestinales con o sin tensión abdominal. Radiología: dilatación intestinal, íleo, neumatosis. Igual que II + sensibilidad abdominal, o masa cuadrante inf.derecho, peritonitis, Radiología: Igual II+gas en la vena porta, ascitis, neumoperitoneo.	Si No
Neonato Pretérmino	Recién nacido menor de 37 semanas de gestación.	Pretérmino Límite Pretérmino Moderado Pretérmino Extremo	35-37 semanas 32-34 semanas 22-31semanas	Si No



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Probiótico	Microorganismos vivos que en cantidad adecuada confiere beneficio al huésped.	Microorganismo o multiespecie VLS #3	Streptococo salivarius, Bifidobacterium, Lactobacilos acidophilus, Lactobacilos plantarum, lactobacilus casei, Lactobacilos delbruecki, Streptococos faecium Sobres de 1g	Si No
Edad	Tiempo de vida de una persona desde que nace hasta la fecha actual	Tiempo en días	Días cumplidos	Numérica
Sexo	Condición orgánica y genética que diferencia hombres de mujeres.	Fenotipo	Caracteres sexuales	Masculino Femenino
Peso	Medida antropométrica del recién nacido de la masa de su cuerpo en gramos, kilogramos o libras.	Adecuado para la edad. Bajo Peso Muy bajo Peso Extremadamente bajo peso	2500-3500 2500-1500 <1500gr <1000gr	Si No



Anexo 2

PROBIOTICOS PARA LA PREVENCION DE ENTEROCOLITIS
NECROTIZANTE EN NEONATOS PRETERMINOS DEL HOSPITAL VICENTE
CORRAL MOSCOSO. CUENCA 2012

Ecuesta N°.....

1. Fecha ingreso a UCIN: 2. Fecha de Inicio Pro biótico:

3. Sexo: F M 4. Edad gestacional al nacimiento:

5. Edad cronológica: 6. Peso en gramos al nacer:

7. Patologías RN asociadas

8. Tratamiento Antibiótico: si no

En caso de si, describa:

Nombre Dosis Días .

9. Exanguinotransfusión: si no

10. Nutrición Parenteral: si no

11. Tipo alimentación enteral

Leche Fórmula : si no Leche Materna: si no

12. Registro de administración de Pro bióticos:

Días de administración (se marcará cada cuadro de acuerdo a la toma de
cada día)

13. Reacciones adversas

.....
.....



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Anexo 3

UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

POSGRADO DE PEDIATRÍA

Consentimiento Informado

Pro bióticos en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en los neonatos pre términos del servicio de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

Yo, Eulalia Peñafiel Martínez, residente de posgrado de pediatría de tercer año de la Universidad de Cuenca, me encuentro realizando este proyecto de tesis previo a la obtención de mi título en la especialidad de Pediatría, para lo cual su hijo ha sido elegido. Antes que usted decida que su hijo participe lea detenidamente este consentimiento informado, haga todas las preguntas que tenga para asegurarse que entienda todos los beneficios y riesgos que pueden presentarse.

1. **Propósito del estudio:** este es un proyecto de tesis previo a la obtención del título en la especialidad de Pediatría en la Universidad de Cuenca cuyo objetivo principal es prevenir una enfermedad conocida como enterocolitis necrotizante, que se presenta con mayor frecuencia en los prematuros, esto se pretende conseguir aplicando un medicamento compuesto por bacterias llamadas probióticos las cuales actúan como protectoras en el intestino, se administrarán junto con el tratamiento que brinda el Ministerio de Salud para



UNIVERSIDAD DE CUENCA

todos los niños prematuros. Esta enfermedad afecta el aparato digestivo del recién nacido y puede producir una infección grave e incluso llevar a la muerte.

2. **Participantes del estudio:** todos los recién nacidos pretérminos ingresados en la unidad de neonatología que puedan recibir medicación vía oral, y que no presenten enterocolitis necrotizante.
3. **Procedimiento:** se administrará el pro biótico más el tratamiento del Ministerio de Salud a todos los neonatos prematuros que ingresen a la unidad de neonatología. El producto que se administrará se presenta en polvo, este se diluirá en 3ml de agua destilada y se dará desde el primer día que su hijo empiece a alimentarse, una vez al día hasta el día del alta con un tiempo máximo de 14 días. Si durante la administración el niño presenta un síntoma o signo relacionado con enterocolitis necrotizante inmediatamente se continúa con el tratamiento para la enfermedad. La administración del producto será realizado por personal médico previamente capacitado.
4. **Riesgos:** se han realizado varios estudios semejantes al que se aplicará en este caso a nivel internacional y no se ha demostrado que exista algún efecto adverso o daño que puedan producir los probióticos. Si durante la administración se observa algún signo o síntoma que pueda estar relacionado con la administración del mismo se suspenderá inmediatamente y el paciente sale del estudio.
5. **Beneficios:** este producto puede evitar que su hijo presente esta patología



UNIVERSIDAD DE CUENCA

fatal y de esta manera todas las complicaciones que conllevan.

6. **Costos:** el proyecto no le costará absolutamente nada a usted, todo será financiado por los gestores del proyecto.
7. **Privacidad y Confidencialidad:** la información sobre el expediente médico de su hijo será conocido por el personal médico de neonatología, por el personal del comité de bioética y por el autor. Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas, en reuniones médicas, pero la identidad del paciente no será revelada.

Usted puede cancelar la participación en cualquier momento de la investigación.

8. **Consentimiento:** he leído la información de esta hoja de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y la participación de mi hijo han sido atendidas.

Yo..... con CI:como padre de familia y/o representante legal doy el consentimiento para que mi hijo se incluya dentro del presente trabajo de investigación.

Nombre del Participante

Firma del Padre

Fecha



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Firma de la Madre

Fecha

Representante Legal

Fecha

Al firmar esta hoja de consentimiento, no se ha renunciado a ninguno de los derechos legales.

Nombre de Investigadora: Md. Eulalia Peñafiel-Residente de Pediatría 2do Año.

Teléfono: 2881406-098436131

Dirección domicilio: Calle Juan B. Vásquez y Luis Carlos Jaramillo – Cuenca.