



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

**“USO DE PROBIÓTICOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 37
SEMANAS DE GESTACIÓN CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

VERÓNICA PICHARDO BURGOS

M.C ESP. DAMARIZ MUÑIZ JURADO
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN C MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
CODIRECTOR METODOLOGICO DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, 20 DE OCTUBRE DEL 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“USO DE PROBIÓTICOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 37 SEMANAS DE GESTACIÓN CON ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

VERÓNICA PICHARDO BURGOS

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DR. EN C MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
CODIRECTOR (A) DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACION E
INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

DR. EDUARDO PALOMARES VALDEZ
NEUROLOGO PEDIATRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

M.C. ESP. DAMARIZ MUÑIZ JURADO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL



[Handwritten signatures in blue ink over horizontal lines]



[Handwritten signature in blue ink over horizontal lines]



[Handwritten signature in blue ink over horizontal lines]
SECRETARIA DE SALUD
DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación



Hospital General de Pachuca

¡Vacunar a niñas y niños, evita la poliomielitis!

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	189/2023

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 16 de octubre del 2023.

M.C. Veronica Pichardo Burgos
Especialidad en Pediatría

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

Dr. Eduardo Palomares Valdez.-Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría
Dra. Damariz Muñiz Jurado.-Especialista en Pediatría y Director de Trabajo Terminal.



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

INDICE

	Página
Índice de figuras	1
Índice de tablas	1
Abreviaturas	2
Resumen	3
Abstract	4
I Marco teórico	5
II Antecedentes	9
II Justificación	16
III Planteamiento del problema	17
III.1 Pregunta de investigación	17
IV Objetivos	18
V Hipótesis	19
VI Metodología	20
VI.1 Diseño de investigación	20
VI.2 Ubicación espacio-temporal	20
VI.2.1 Lugar	20
VI.2.2 Tiempo	20
VI.2.3 Persona	20
VI.3. Selección de la población de estudio	20
VI.3.1 Criterios de inclusión	20
VI.3.2 Criterios de exclusión	20
VI.3.3 Criterios de eliminación	21
VI.4 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	21
VI.4.1 Tamaño de la muestra	21
VI.4.2 Muestreo	21
VI.5 Definición operacional de variables	22
VI.6 Aspectos éticos	24
VI.7 Análisis estadístico de la información	25
VII Resultados	26
VII Discusión	32
IX Conclusiones	33
X Recomendaciones	34
XI Referencias	35
XIII Anexos	39

INDICE DE FIGURAS

Título	Pag
Gráfica 1. Sexo de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	27

INDICE DE TABLAS

Título	Pag
Tabla 1. Características antropométricas y clínicas generales de la población de recién nacidos atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	26
Tabla 2. Características antropométricas de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	28
Tabla 3. Características clínicas de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	29
Tabla 4. Características clínicas y mortalidad de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	30
Tabla 5. Asociación entre las características de los recién nacidos y administración de probióticos, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.	31

ABREVIATURAS

ECN: Enterocolitis necrotizante

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

ET: endotelina

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

IC: intervalo de confianza

IgA: Inmunoglobulina A

IL: interleucina

NAD: dinucleótido nicotinamida adenina

NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PAF: factor activador de plaquetas

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

RR: riesgo relativo

SDG: semanas de gestación

TLR4: receptor tipo Toll 4

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

Antecedentes: La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad grave que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer, y se asocia con una alta morbimortalidad; el uso de probióticos se ha propuesto como una estrategia para prevenir la ECN y mejorar los resultados de salud en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la terapia intermedia neonatal en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio a septiembre del 2023

Material y métodos: Estudio experimental de tipo ensayo clínico, que se llevó a cabo en el Hospital General de Pachuca, en el periodo del 1 de julio al 31 de septiembre del 2023. El procesamiento de datos se realizó con el software estadístico IBM SPSS Statistics 25. El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales y para variables cuantitativas media y DE. Se realizó chi-cuadrada, T de Student y prueba exacta de Fisher, se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados. Se incluyeron 66 recién nacidos, el 45.5% ($n=30$) fueron del sexo femenino y el 54.5% ($n=36$) al sexo masculino. Estos fueron divididos en dos grupos, el grupo A ($n=33$) conformado por recién nacidos con enterocolitis necrotizante a quienes se **administró** probióticos *Bifidobacterium lactis* y el grupo B ($n=33$) conformado por recién nacidos con enterocolitis necrotizante a quienes **no se administró** probióticos. En ambos grupos, el 45.5% (15/33) correspondieron al sexo femenino y el 54.5% (18/33) al sexo masculino, respectivamente. La ganancia de peso fue de 330.4 ± 306.6 vs 260.0 ± 360.1 , ($p=0.396$); la ganancia de talla fue de 45.8 ± 2.5 vs $46.7 \pm 2.$, ($p=0.129$) para el grupo A vs grupo B, respectivamente. La asfixia perinatal y la sepsis se presentaron con mayor frecuencia en el grupo B con el 36.4% ($n=12$) y 81.8% ($n=27$), respectivamente. El 97% ($n=32$) de los recién nacidos del grupo A no presentaron complicaciones. No se presentaron casos de mortalidad en ninguno de los grupos de estudio.

Conclusiones. El uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la Terapia Intermedia Neonatal en el Hospital General de Pachuca demostró reducción de la duración del tiempo de hospitalización (días) y la duración de ECN (días), además de menor frecuencia de complicaciones. **Palabras clave:** probióticos, enterocolitis necrotizante, prematuro.

ABSTRACT

Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious disease that mainly affects preterm and low birth weight newborns, and is associated with high morbidity and mortality; the use of probiotics has been proposed as a strategy to prevent NEC and improve health outcomes in these patients.

Objective: To evaluate the use of probiotics in preterm newborns under 37 weeks of gestation with necrotizing enterocolitis in neonatal intermediate therapy at the General Hospital of Pachuca during the period July to September 2023.

Material and methods: Experimental study of the clinical trial type, which was carried out at the General Hospital of Pachuca, from July 1 to September 31, 2023. The descriptive analysis consisted of frequencies and percentages for nominal or ordinal qualitative variables and mean and SD for quantitative variables. Chi-square, Student's t-test and Fisher's exact test were performed; a $p < 0.05$ was considered significant.

Results. Sixty-six newborns were included, 45.5% ($n=30$) were female and 54.5% ($n=36$) were male. These were divided into two groups, group A ($n=33$) formed by newborns with necrotizing enterocolitis to whom *Bifidobacterium lactis* probiotics were administered and group B ($n=33$) formed by newborns with necrotizing enterocolitis to whom probiotics were not administered. In both groups, 45.5% (15/33) corresponded to the female sex and 54.5% (18/33) to the male sex, respectively. Weight gain was 330.4 ± 306.6 vs 260.0 ± 360.1 , ($p=0.396$); length gain was 45.8 ± 2.5 vs $46.7 \pm 2.$, ($p=0.129$) for group A vs group B, respectively. Perinatal asphyxia and sepsis occurred more frequently in group B with 36.4% ($n=12$) and 81.8% ($n=27$), respectively. Ninety-seven percent ($n=32$) of the newborns in group A had no complications. There were no cases of mortality in any of the study groups.

Conclusions. The use of probiotics in preterm newborns under 37 weeks of gestation with necrotizing enterocolitis in the Neonatal Intermediate Therapy at the General Hospital of Pachuca showed a reduction in the duration of hospitalization (days) and the duration of NEC (days), in addition to a lower frequency of complications.

Key words: probiotics, necrotizing enterocolitis, prematurity.

I. MARCO TEORICO

MICROBIOTA DEL RECIEN NACIDO

El desarrollo fetal en la cavidad uterina se lleva a cabo de manera estéril, más tarde, durante el parto, se inicia la colonización debido al paso a través de la cavidad vaginal aunado a las bacterias presentes en la piel de la madre y el entorno. Para ocurrir el proceso de colonización se agregan otros factores como la presencia de oxígeno en el lumen del colon del recién nacido, y este posee colonias de enterobacterias de tipo Gram- que provienen de la microbiota fecal de la madre. Dichas bacterias inician el consumo de oxígeno generando así un ambiente propicio para la microbiota dominante del recién nacido. (1)

Es de especial atención que en el caso del recién nacido prematuro se tienen condiciones especiales, como inmadurez en órganos y sistemas, mayor riesgo de morbilidad e infecciones debido a la inmunosupresión que puede presentarse, retraso en el inicio de la alimentación, así como en la colonización y por lo tanto el establecimiento de la microbiota intestinal. Se considera que aquellos recién nacidos que fueron ingresados a unidades de cuidados neonatales, la microbiota suele verse afectada tanto en la secuencia con la que se lleve a cabo la colonización como en el tipo de microorganismo presente. (2)

La alimentación con fórmulas lácteas implica que los recién nacidos desarrollen distintos patrones de colonización diferentes a los que ocurren en niños sanos que son alimentados con leche materna; como ejemplo, en la leche materna, el intestino del recién nacido es colonizado por *Proteobacterias* y *Firmicutes*, seguido por un incremento gradual en *Actinobacterias*, en contraste, *Enterococos* y *Enterobacterias* predominan en bebés alimentados con fórmula. (3)

La microbiota intestinal, en el caso de los recién nacidos prematuros, tiene un desarrollo más lento, esto se considera un factor importante para la salud general de estos, lo cual puede contribuir a la presencia de intolerancia alimentaria. La intolerancia alimentaria se define como la incapacidad de digerir alimentos por vía enteral y por lo tanto el aumento

de residuos gástricos es notorio; además de presencia de otros signos como la distensión abdominal y/o emesis contribuyen a la interrupción de la alimentación por lo que la absorción de nutrientes es limitada. (4)

PROBIÓTICOS

Los probióticos se han definido como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Es importante señalar que, para que se le pueda denominar probiótico, el microorganismo en cuestión debe tener efectos saludables basados en pruebas. Es igualmente importante que los efectos probióticos son específicos de cada cepa y especie. Los efectos clínicos o mecánicos de los probióticos no pueden extrapolarse a otros microbios, aunque estén estrechamente relacionado. (5)

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS

De acuerdo con las sugerencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en su proceso de selección, las cepas probióticas deben cumplir tanto criterios de seguridad y funcionalidad como los relacionados con su utilidad tecnológica. (6)

1. Requerimientos de seguridad que una cepa debe cumplir durante el proceso de selección de un probiótico: las cepas para uso humano deben de ser preferentemente de origen humano; aislados de humanos sanos; no patógenos ni tóxicos no portar genes transmisibles de resistencia a antibióticos. (7)

2. Características funcionales que es conveniente que presente el probiótico: sobrevivir a las condiciones del ambiente gastrointestinal: adherencia a las superficies epiteliales y persistencia en el tracto gastrointestinal; inmunoestimulación, pero sin efecto proinflamatorio; actividad antagonista contra patógenos; propiedades anti mutagénicas y anti carcinogénicas. (7)

3. Aspectos tecnológicos a considerar del probiótico: contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado; resistencia a fagos; viabilidad durante el procesado; estabilidad en el producto y durante el almacenamiento; evidencia científica: estudios controlados de eficacia en seres humanos; almacenamiento: sustancias de vehículo o relleno que no afecten a la viabilidad de la cepa; nomenclatura específica: una cepa probiótica se identifica por su género, especie, y una designación alfa numérica.(7)

MECANISMO DE ACCIÓN DE PROBIÓTICOS

Los estudios moleculares y genéticos han permitido determinar los fundamentos del efecto beneficioso de los probióticos, se ha identificado que implican cuatro mecanismos:

1. Antagonismo mediante la producción de sustancias antimicrobianas. Está directamente relacionado con el efecto de los probióticos sobre otros microorganismos. Su capacidad de co-agregarse conduce a la formación de una barrera protectora que impida la colonización por bacterias patógenas. (8)

2. Competencia con los patógenos por la adhesión al epitelio y por los nutrientes. Las bacterias probióticas pueden ser capaces de adherirse a células epiteliales, bloqueando así a los patógenos. Ese mecanismo ejerce un importante efecto sobre el huésped. (9)

3. Inmunomodulación del huésped. La estimulación inmunológica inducida por probióticos también se manifiesta por el aumento de la producción de inmunoglobulinas, una mayor actividad de macrófagos y linfocitos, y la estimulación de la producción de γ -interferón. (10)

4. Inhibición de la producción de toxinas bacterianas. La inhibición de la producción de toxinas bacterianas, se basa en acciones que conducen a la inactivación de toxinas y ayudan a eliminar las toxinas del organismo. La eficacia de algunos probióticos para combatir la diarrea está probablemente asociada a su capacidad para proteger al huésped de toxinas. (11)

BENEFICIOS

Su principal ventaja es el efecto sobre el desarrollo de la microbiota que habita en el organismo, garantizando así un equilibrio adecuado entre los patógenos y las bacterias necesarias para el funcionamiento normal del organismo. Los microorganismos vivos que cumplen los criterios aplicables se utilizan en la producción de alimentos funcionales y en la conservación de productos alimenticios. Su efecto positivo se utiliza para la restauración de la microbiota natural tras una terapia antibiótica. (12)

Otra función es contrarrestar la actividad de la microbiota intestinal patógena, introducida a partir de alimentos y entornos contaminados. Por lo tanto, los probióticos pueden inhibir eficazmente el desarrollo de bacterias patógenas, como *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli*, varias especies de *Shigella*, *Staphylococcus* y *Yersinia*, previniendo así las intoxicaciones alimentarias. (9)

Se ha confirmado el efecto positivo de los probióticos en los procesos digestivos, el tratamiento de las alergias alimentarias, la candidiasis y la caries dental; Los microorganismos probióticos también pueden producir enzimas, como la esterasa, la lipasa y las coenzimas A, Q, NAD y NADP. Algunos productos del metabolismo de los probióticos también pueden mostrar propiedades antibióticas (acidofilina, bacitracina, lactacina), anticancerígenas e inmunosupresoras. (13)

Los beneficios potenciales de los probióticos en los recién nacidos prematuros incluyen la mejora de las barreras de unión de la mucosa para disminuir la translocación de bacterias, una mejor modulación de las respuestas inmunitarias innata y humoral, la promoción de la descomposición de proteínas y carbohidratos para una mejor absorción enteral, y la resistencia al crecimiento excesivo de bacterias potencialmente más patógenas como *Enterococcus*. (14)

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia del sistema digestivo que se presenta con más frecuencia en el periodo neonatal. Esta caracterizado por ser un proceso isquémico/necrótico en la mucosa de la pared intestinal, el cual progresa a un estado inflamatorio, acumulación de gas en la submucosa (neumatosis intestinal) y eventualmente, a una perforación del órgano. (15)

La prevalencia de ECN en la población mundial se estima de 1 a 3 casos/ 1000 nacimientos vivos, representando hasta el 7.7% del total de ingresos a la UCIN; mientras que la mortalidad es de aproximadamente el 30%. (16) Se ha evidenciado que afecta en mayor frecuencia a los prematuros con muy bajo peso al nacimiento y solo del 5 a 10% de los casos se presentan en recién nacidos de término. (17)

FISIOPATOLOGIA

La ECN afecta a múltiples órganos y su fisiopatología parece ser multifactorial. La interpretación clásica de la fisiopatología de la ECN sugiere que las bacterias intraluminales alteran e invaden el epitelio intestinal en las puntas de las vellosidades intestinales. La endotoxina de estas bacterias se une al receptor tipo Toll 4 (TLR4) que se encuentra en las células epiteliales intestinales, activando los receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que facilita la ruptura de la barrera intestinal y permite la translocación de las bacterias. (18)

Este proceso conduce posteriormente a una intensa respuesta inflamatoria en la lámina propia mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y otras citoquinas inflamatorias, se liberan sustancias vasoactivas, y entre las asociadas a la ECN se encuentran el factor activador de plaquetas (PAF), la endotelina-1 (ET-1) y el óxido nítrico (NO). La inflamación intestinal también activa los sistemas del complemento y la coagulación. En estos sistemas, los leucocitos y las plaquetas se adhieren al endotelio, impidiendo el flujo sanguíneo provocando lesiones tisulares. (19)

La isquemia intestinal es una característica distintiva de la ECN, pero no se sabe con certeza si es un factor desencadenante primario o un resultado secundario de la inflamación intestinal y la lesión de la mucosa. La interacción dinámica entre las fuerzas vasoconstrictoras, dominadas por la ET-1, y las fuerzas vasodilatadoras, dominadas por el NO, controlan en gran medida el flujo sanguíneo microcirculatorio regional y la isquemia intestinal local en el intestino del recién nacido. La desregulación de este delicado equilibrio a favor de la vasoconstricción se ha observado tanto en modelos animales como en la ECN humana confirmada. (20)

FACTORES DE RIESGO

El bajo peso al nacer y la prematuridad son los factores de riesgo de ECN en hasta el 90% de los casos. (21) En un estudio nacional de lactantes en el Reino Unido, la incidencia de ECN fue del 11% en los nacidos a las 24 semanas de gestación y disminuyó al 0,5% en los nacidos a las 31 semanas de gestación. (22) Un estudio nacional realizado en EE.UU. obtuvo resultados similares y demostró un mayor riesgo de muerte por ECN en un contexto de disminución de la edad gestacional y del peso al nacer. (23)

Factores maternos como la corioamnionitis, el abuso de cocaína, la restricción del crecimiento intrauterino, el aumento del índice de masa corporal, la colestasis intrahepática durante el embarazo, la falta de esteroides prenatales, el modo de parto, el desprendimiento prematuro de la placenta, la preeclampsia y el tabaquismo han sido implicados de forma inconsistente en el desarrollo de ECN. (24) (25)

Además, se han descrito muchos otros factores de riesgo para el desarrollo de ECN, como la administración de medicamentos supresores de la acidez, la hipoxia aguda, la exposición a antibióticos, las transfusiones de sangre, las anomalías cardíacas, la anemia neonatal y la mala perfusión intestinal. Por último, el uso prolongado de indometacina en la alimentación de los recién nacidos es un factor de riesgo para la ECN. (26) (27)

PREVENCIÓN

En relación con la alimentación se sabe que la lactancia materna exclusiva disminuye la incidencia de enterocolitis necrosante, mientras que la administración de fórmulas enterales la aumenta. La leche materna contiene agentes protectores como IgA, factor de crecimiento epidérmico, PAF acetilhidrolasa (enzima que inactiva el PAF, mediador importante en la cascada de la enfermedad), elementos prebióticos y citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) 10, que se combinan para proteger la mucosa gastrointestinal. (28)

La administración de probióticos los recién nacidos muy prematuros y de muy bajo peso al nacer podría reducir el riesgo de enterocolitis necrosante, y probablemente reduce el riesgo de muerte e infección grave. Esto podría deberse a su acción sobre el epitelio, aumentando la secreción IgA y mejorando la protección de la barrera mucosa, incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias, disminuyendo la permeabilidad de la pared intestinal y excluyendo de forma competitiva a los agentes patógenos del tracto gastrointestinal. (29)

El uso de antibióticos por vía oral podría prevenir el inicio de la enfermedad al reducir la colonización bacteriana y la producción de endotoxinas y mediadores inflamatorios. Sin embargo, se debe evitar el uso prolongado de antibióticos debido a que el microbioma intestinal puede verse alterado por el uso de una terapia antibiótica empírica inicial prolongada, lo que resulta en un mayor riesgo de ECN. Cada día adicional de terapia antibiótica más allá de cinco días se asoció con un aumento adicional de los riesgos de ECN o muerte. (30)

A nivel mundial se estima que la ECN tiene una letalidad de 15 a 30% y en ECN complicadas que requieren resolución quirúrgica puede elevarse hasta 40 a 50%. También es la principal causa de muerte por enfermedad gastrointestinal en neonatos prematuros de <1.500 g. Aunque la mayoría de los casos de ECN son tratados médicamente, se estima que entre 20 y 60% de los niños pueden requerir cirugía. (16) En nuestro país se reporta una prevalencia del 12% con mortalidad del 1.5% (17).

Mientras que en nuestro centro hospitalario se estima una prevalencia aproximada del 10% de casos de ECN.

En una revisión sistemática se identificaron ensayos de intervención con suplementos probióticos para neonatos prematuros, incluyó 45 ensayos con 12 320 participantes. *Bifidobacterium* más *Lactobacillus* se asoció a menores tasas de mortalidad (cociente de riesgos 0,56; intervalo 0.34-0.84) y morbilidad por ECN (0.47; 0.27-0.79) en comparación con el placebo; *Lactobacillus* más prebiótico se asoció con menores tasas de morbilidad por ECN (0,06; 0,01-0,41) en comparación con el placebo; *Bifidobacterium* más prebiótico tuvo la mayor probabilidad de tener la tasa más baja de mortalidad (superficie bajo la curva de clasificación acumulativa 83,94%); y *Lactobacillus* más prebiótico tuvo la mayor probabilidad de presentar la menor tasa de ECN (superficie bajo la curva de clasificación acumulativa 95,62%).(31)

Baucells y colaboradores realizaron una revisión sistemática, para ello revisaron los estudios realizados con diferentes probióticos y comparar diferentes combinaciones de estos para ver si es beneficiosa su administración de forma rutinaria en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g para evitar la ECN, reducir la sepsis tardía y la mortalidad. Se observó que los probióticos reducen la incidencia de ECN (RR 0.39; IC del 95%, 0.26-0.57) y la mortalidad (RR 0.70; IC del 95%, 0.52-0.93). No se detectaron diferencias significativas con el placebo en la disminución de sepsis tardía (RR 0.91; IC del 95%, 0.78-1.96). Finalmente, cuando se analizan las distintas cepas, la combinación de 2 probióticos (*Lactobacillus acidophilus* con *Bifidobacterium bifidum*) demostró reducir la mortalidad de forma significativa comparada con otras combinaciones de probióticos (RR 0.32; IC del 95%, 0.15-0.66, NNT 20; IC del 95%, 12-50). Concluyendo que los probióticos son beneficiosos en cuanto a la prevención de ENC y reducen la mortalidad en pretérminos menores de 1500 gramos. (32)

Gray y colaboradores realizaron un estudio de cohorte de lactantes de 23 a 29 semanas de edad gestacional para determinar la prevalencia de la administración de probióticos en recién nacidos prematuros a lo largo del tiempo, así como la asociación entre la

administración de probióticos y determinados resultados adversos. De 78,076 lactantes, 3,626 (4,6%) recibieron probióticos. El uso de probióticos aumentó durante el periodo de estudio y varió entre las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se emparejaron 2178 lactantes expuestos a probióticos con 33,807 no expuestos. La administración de probióticos se asoció con una disminución de la ECN (OR 0.6; IC del 95%: 0.4-0.8) y la muerte (OR 0.5; IC del 95%: 0,39-0,70), un aumento de la infección por *Candida* (OR 2.2; IC del 95%: 1.2-3.8), pero ningún aumento de la infección del torrente sanguíneo (OR 0.86; IC del 95%: 0.7-1.05) ni de la meningitis (OR 1.1; IC del 95%: 0.4-3.4). (33)

En un metaanálisis realizado por Jiao y colaboradores, realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, EMBASE, Web of Science y Cochrane Library de estudios publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 28 de febrero de 2019, incluyeron 16 artículos con 4.632 recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Con respecto a la intervención de *Bifidobacterium*, se estimó una disminución no significativa de la morbilidad de la ECN con un cociente de riesgos (CR) de 0,75 [IC del 95%: 0,56-1,01; p = 0,06]. En cuanto al efecto de *Lactobacillus*, no hubo pruebas de un menor riesgo significativo en la incidencia de ECN (RR = 0,67; IC del 95%: 0,39-1,17; p = 0,16). El uso de una mezcla de probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) redujo el riesgo de ECN en el grupo de probióticos (RR = 0,45; IC del 95%: 0,25-0,80; P = 0,007). La mezcla de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* podría prevenir la morbilidad de la ECN en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Sin embargo, el *Bifidobacterium* o el *Lactobacillus* por sí solos no mostraron este efecto. (34)

Zhu y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia y la seguridad del *Bifidobacterium* para prevenir la enterocolitis necrotizante (ECN) en lactantes prematuros. Se incluyeron en este análisis veinticuatro estudios aleatorizados controlados con placebo (N = 6155 participantes), de los cuales veintidós estudios se utilizaron para evaluar la eficacia de *Bifidobacterium* para prevenir la ECN y diecisiete para evaluar la seguridad (sepsis y muerte). Al comparar los grupos de *Bifidobacterium* con los grupos de control, el riesgo relativo de desarrollar ECN (RR 0,38; IC del 95%: 0,25-0,58; p < 0,00001) o muerte (RR 0,74; IC del 95%: 0,60-0,92; p = 0,006)

fue significativamente menor en los grupos de *Bifidobacterium*. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de sepsis (RR 0,87; IC 95%: 0,73-1,03; p = 0,11). Además, también se encontraron resultados significativos para la ECN en todos los subgrupos realizados. (35)

Bi y colaboradores mediante un metaanálisis identificaron 34 estudios elegibles con 9161 participantes. Este metaanálisis mostró una ventaja global de los probióticos para prevenir la incidencia de enterocolitis necrotizante (3,54%) y sepsis asociada al intestino (15,59%), y disminuir la mortalidad (5,23%) en recién nacidos prematuros. Una mezcla de probióticos mostró una enorme ventaja y vitalidad en la prevención de la enterocolitis necrotizante (2,48%) y la sepsis asociada al intestino (18,39%), y en la reducción de la mortalidad (5,57%) en lactantes prematuros. La mezcla de probióticos mostró ventajas sobre las cepas individuales para disminuir las incidencias de enterocolitis necrotizante y sepsis intestinal asociada, y la mortalidad en lactantes prematuros. (36)

Hagen y colaboradores con el objetivo de examinar los efectos de los probióticos en la prevención de la ECN en lactantes de muy bajo peso al nacer (MBPN), con especial atención a la especie *Bifidobacterium* y sus cepas, realizaron una revisión sistemática de ensayos aleatorizados y estudios retrospectivos que analizaban el uso de probióticos para prevenir la ECN en lactantes de MBPN. *Bifidobacterium breve* mostró cierto beneficio en neonatos < 34 semanas de gestación con un riesgo relativo (RR) de 0.43 [IC] del 95%: 0,21-0,87) p=0.019, pero no en neonatos <28 semanas. *Bifidobacterium lactis* redujo en gran medida la incidencia de ECN con un RR de 0,11 (IC 95%: 0,03-0,47), p=<0.001. *Bifidobacterium bifidum* no se estudió ampliamente, pero no dio lugar a ningún caso de ECN. El *Bifidobacterium* demostró ser estadísticamente significativo en la reducción de la incidencia de ECN en lactantes prematuros. (37)

En México, Hernández y colaboradores realizaron un ensayo clínico, controlado, aleatorizado. El grupo A recibió *Lactobacillus reuteri* 5 gotas diariamente (RN peso mayor a 1,000 g hasta 1,500 g). En el caso de tratarse de recién nacidos con peso menor a 1,000 g les administraron 3 gotas de *Lactobacillus reuteri* (60 millones de UFC)

diariamente. El grupo B (grupo control) no recibió probiótico. La administración del probiótico fue por 20 días, con alimentación mixta en ambos grupos. La incidencia de sospecha de enterocolitis necrosante (1 de 24 frente a 10 de 20) fue significativamente menor en el grupo de estudio: OR 23.0 (IC95% 2.58 - 204.60). Con un número necesario a tratar de 11. Concluyendo que la suplementación con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 es eficaz en la prevención de enterocolitis necrosante. (38)

Con el objetivo de probar la eficacia de los probióticos en la prevención de ECN en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y peso menor de 1500 gramos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Guzmán realizó un estudio clínico prospectivo, longitudinal, con aleatorización de los pacientes a un grupo que recibió manejo con probióticos orales y a otro con manejo médico habitual. Participaron 35 pacientes 19(54%) en el grupo estudio y 16(46%) en el grupo control. La frecuencia de enterocolitis fue menor en el grupo tratado con probióticos (16% vs 44% $p=0.004$). La sepsis tardía fue menos frecuente en el grupo tratado con probióticos (25% vs 42% $p: 0.001$) al igual que la mortalidad (0% vs. 19% $p=0.002$). También la tolerancia oral fue mejor en el grupo tratado con probióticos, con una velocidad de crecimiento mayor en el grupo que recibió probióticos (16.3 vs 10.7 $p=0.004$). No hubo diferencias en tiempo de utilización de nutrición parenteral y estadía hospitalaria. (39)

II. JUSTIFICACION

Los probióticos se han utilizado en gran número de patologías pediátricas, principalmente en problemas gastrointestinales, la mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos ha sido descrita en el tratamiento de la diarrea infecciosa. Otras indicaciones tienen un menor nivel de evidencia o están pendientes de futuros estudios. Una de estas indicaciones es el papel de los probióticos en la enterocolitis necrotizante.

La enterocolitis necrotizante es un diagnóstico que se presenta con frecuencia en las unidades neonatales de los centros hospitalarios, principalmente en recién nacidos prematuros, que puede causar complicaciones severas, e incluso la muerte.

Diversos estudios reportan que la administración de probióticos en neonatos ayuda a mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal, reduce la inflamación intestinal asociada con la ECN, al modular la producción de citoquinas pro y antiinflamatorias, así como disminuir la incidencia y mortalidad asociada con la ECN en recién nacidos prematuros,

El presente estudio se considera factible de llevarse a cabo al contar con los recursos necesarios para su realización, ya que la información requerida será obtenida directamente de los datos clínicos del recién nacido sin que se tenga que recurrir a algún tipo de financiamiento adicional.

En el Hospital General de Pachuca se atienden diariamente gran número de nacimientos resulta de interés realizar el estudio, ya que permitirá aportar más información sobre el uso de los probióticos, sus pros y contras, ya que actualmente no existe un consenso sobre esto en nuestro hospital permitiendo aportar información valiosa que permita determinar la implementación del uso de estos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones en el neonato provocan que el recién nacido permanezca en unidades de cuidados intensivos, impactando negativamente en su pronóstico de salud, así como el aumento en los costos hospitalarios debido a la prolongación en el tiempo de estancia hospitalaria, así como la demanda de insumos y de personal a cargo.

Dentro de los factores a estudiar que repercuten en la presencia de complicaciones o patologías en el neonato se encuentra la microbiota intestinal, que como sabemos en el caso del recién nacido prematuro la colonización es diferente y retrasada respecto al recién nacido a término, lo que podría influir en la presentación de diversas patologías como lo es la enterocolitis necrotizante, siendo esta la más frecuente.

En México son pocos los estudios realizados para determinar el impacto de los probióticos en la atención del neonato prematuro, y a nivel estatal no se ha encontrado bibliografía que permita identificar la utilidad de los probióticos para prevenir el desarrollo de enterocolitis necrotizante en esta población.

De acuerdo a lo antes mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación:

III.1- Pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad de los probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la terapia intermedia neonatal en el Hospital General de Pachuca durante el periodo del 1ero de julio al 30 de septiembre del 2023?

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo general

Evaluar el uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la Terapia Intermedia Neonatal en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio a septiembre del 2023.

IV.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a los recién nacidos de acuerdo a sus variables sociodemográficas y clínicas antes y después de la administración de probióticos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio a septiembre del 2023.
2. Identificar los factores de riesgo para desarrollar enterocolitis necrotizante en el Hospital General de Pachuca en pacientes hospitalizados en la terapia intermedia neonatal durante el periodo julio a septiembre del 2023.
3. Identificar la prevalencia de Enterocolitis Necrotizante asociada o no al uso de probióticos, en los recién nacidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio a septiembre del 2023.

V. HIPOTESIS

Ho. El uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante no disminuye la presencia de complicaciones.

Ha: El uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante disminuye la presencia de complicaciones.

VI. METODOLOGIA

VI.1.- Diseño de estudio

Ensayo clínico (experimental, longitudinal, prospectivo).

VI.2.- Ubicación espacio-temporal

VI.2.1.- Lugar

Unidad de terapia intermedia neonatal del Hospital General de Pachuca.

VI.2.2.- Tiempo

Del 1ero de julio a 30 de septiembre del 2023

VI.2.3.- Persona

Recién nacidos mayores de 28 semanas y menores de 37 semanas de gestación a quienes se les administrara probióticos en la unidad de terapia intermedia neonatal atendidos en el Hospital General de Pachuca.

VI.3.- Selección de la población de estudio

VI.3.1.- Criterios de inclusión

1. Recién nacidos vivos mayores de 28 semanas de gestación y menores de 37 semanas de gestación.
2. Recién nacidos con enterocolitis necrotizante en estadio IA.
3. Recién nacidos alojados en la unidad de terapia intermedia neonatal
4. Recién nacidos cuyas madres acepten firmar el consentimiento informado

VI.3.2.- Criterios de exclusión

1. Recién nacidos con nacimiento extrahospitalario.
2. Recién nacidos con malformaciones congénitas

VI.3.3.- Criterios de eliminación

1. Recién nacidos que hayan sido trasladados a otra unidad de atención para su manejo
2. Recién nacidos cuyas madres decidan abandonar la investigación.

VI.4.- Determinación del tamaño de muestra y muestreo

VI.4.1.- Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizará la fórmula para cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles, con una seguridad del 95% y un poder del 80%, frecuencia de exposición entre los casos de 0.1 y entre los controles de 0.4 y un OR a detectar de 2.0.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n=31 expuestos y 31 no expuestos.

VI.4.2.- Muestreo

No probabilístico causal o incidental, ya que se incluyeron a medida que se registró el nacimiento de recién nacidos que cumplieron los criterios de selección.

VI.5.- Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Fuente
ECN (estadio)	Clasificación de la presentación clínica de ECN	Estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Bell	Cualitativa ordinal IA IIA IIB IIIA IIIB	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Uso de probióticos en el recién nacido con ECN	Empleo de probióticos en el recién nacido.	Administración de probióticos al grupo caso.	Cualitativa nominal Si no	Se obtuvo del registro de administración de probióticos implementado.
Peso al nacimiento y al egreso	Peso en gramos del recién nacido al momento del nacimiento	Medición resultante de colocar al recién nacido en una balanza	Cuantitativa discreta gramos	se obtuvo al pesar en la balanza
Talla al nacimiento y al egreso	Medición lineal de la longitud del cuerpo	Resultado de medir al recién nacido con una cinta métrica o infantómetro	Cuantitativa discreta centímetros	Se obtuvo al medir con cinta métrica
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento	Edad del recién nacido de acuerdo al resultado obtenido al realizar el test de Ballard o Capurro	Cuantitativa continua Semanas	Se obtuvo del test de Ballard o Capurro
Apgar	Escala de puntuación del 1 al 10 empleada en Neonatología para comprobar	Resultado de realizar el test de Apgar al minuto 1 y 5	Cuantitativa discreta Puntos del 1 al 10	Se obtuvo del reporte clínico del neonato

	el estado de salud del recién nacido al minuto 1 y 5 posterior al nacimiento.	posterior al nacimiento		
Sexo del recién nacido	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	De acuerdo a los órganos sexuales presentados	Cualitativa nominal Masculino Femenino	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Asfixia Perinatal	Condición en la que el recién nacido no recibe la suficiente cantidad de oxígeno.	Detección por APGAR bajo, signos neurológicos, gasometría de cordón umbilical	Cualitativa Nominal Si No	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Estancia hospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital	Número de días de hospitalización desde el nacimiento hasta el egreso	Cuantitativa discreta Días	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Ganancia de peso	Incremento del peso corporal de un individuo	Número de gramos incrementados durante la estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta gramos	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección	Presencia o ausencia de sepsis en el recién nacido de acuerdo a sus signos clínicos y bioquímicos.	Cualitativa nominal Si no	Se obtuvo del reporte clínico del neonato
Complicaciones	resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento	Presentación de complicaciones en el recién nacido a causa de la ECN.	Cualitativa nominal 0=ninguna 1=Obstrucción intestinal	Se obtuvo del reporte clínico del neonato

			2=Síndrome de intestino corto 3=síndrome de mala absorción 4=otros	
Mortalidad	Número y causa de defunciones producidas en un lugar y un intervalo de tiempo	Defunción del recién nacido debido a complicación es por ECN	Cualitativa nominal Si no	Se obtuvo del reporte clínico del neonato

VI.6.- Aspectos éticos

Para la realización del presente estudio se tomaron las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de sus derechos.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguiente categoría:

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo. Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o

procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

VI.7.- Análisis estadístico de la información

Los datos recabados fueron capturados de los instrumentos de recolección en una hoja electrónica de Microsoft Excel, una vez concluida, se realizó el análisis estadístico de los datos utilizando la paquetería IBM SPSS Statistics 24.

Para el análisis estadístico descriptivo, se utilizaron medidas de dispersión (desviación estándar), tendencia central (media), frecuencias y porcentajes. El análisis inferencial se realizó con Chi-cuadrada (X^2) para variables cualitativas y prueba de T de Student para las variables cuantitativas, con la finalidad de determinar diferencias significativas entre los grupos, se consideró significativa una $p < 0.05$.

La presentación de los datos se realizó a través de tablas y gráficos de barras y pastel, a criterio del investigador, las gráficas fueron editadas por medio del programa Excel de Microsoft Office 2019 para Windows.

VII. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron en total a 66 recién nacidos, que cumplieron con los criterios de selección, de este total el 45.5% (n=30) fueron de sexo femenino y el 54.5% (n=36) al sexo masculino.

El peso promedio fue de 1890 ± 493.5 gramos al nacer y de 2183.4 ± 323.2 gramos al egreso. La talla media al nacer fue de 43.4 ± 3.9 cm y al egreso de 46.2 ± 2.3 cm. La edad gestacional media fue de 33.8 ± 2.5 semanas, el Apgar promedio a 1 minuto de nacimiento fue de 7.2 ± 1.2 puntos y a los 5 minutos fue de 8.7 ± 0.7 puntos. Tabla 1

Tabla 1. Características antropométricas y clínicas generales de la población de recién nacidos atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.

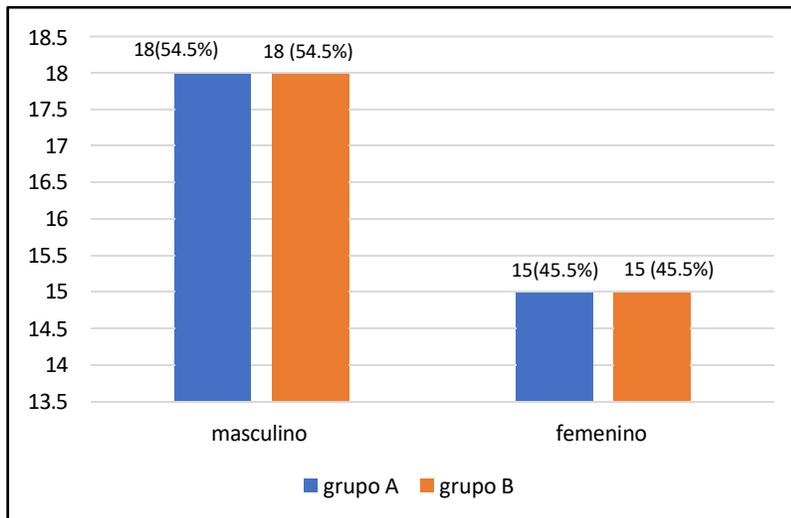
<i>Variable</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
<i>Peso al nacimiento (gramos)</i>	900	3550	1890.0	493.5
<i>Peso al egreso (gramos)</i>	1780	3250	2183.4	323.2
<i>Talla al nacimiento (cm)</i>	34	52	43.4	3.9
<i>Talla al egreso (cm)</i>	42	52	46.2	2.3
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	28	40	33.8	2.5
<i>Apgar 1 minuto</i>	2	9	7.2	1.2
<i>Apgar 5 minutos</i>	4	9	8.7	0.7

Fuente: hoja de recolección de datos

El total de recién nacidos fueron divididos en dos grupos, el grupo A (n=33) conformado por recién nacidos con enterocolitis necrotizante a quienes se **administró** probióticos *Bifidobacterium lactis* y el grupo B (n=33) conformado por recién nacidos con enterocolitis necrotizante a quienes **no se administró** probióticos.

Respecto al sexo de los recién nacidos, en el Grupo A, el 45.5% (15/33) correspondieron al sexo femenino y el 54.5% (18/33) al sexo masculino y en el Grupo B, el 45.5% (15/33) correspondieron al sexo femenino y el 54.5% (18/33) al sexo masculino. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Sexo de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.



Fuente: hoja de recolección de datos

El peso promedio al nacimiento fue de 1840.2 ± 413.3 gramos vs 1939.8 ± 564.6 gramos ($p=0.104$) y el peso al egreso fue de 2161.9 ± 292.5 vs 2205.0 ± 354.6 gramos ($p=0.557$). La talla al nacimiento fue de 43.3 ± 3.8 vs 43.3 ± 4.1 ($p=0.738$) y al egreso de 45.8 ± 2.5 vs 46.7 ± 2.1 ($p=0.615$), la ganancia de peso fue de 330.4 ± 306.6 vs 260.0 ± 360.1 , ($p=0.396$); la ganancia de talla fue de 45.8 ± 2.5 vs 46.7 ± 2.1 , ($p=0.129$) para el grupo A vs grupo B, respectivamente. (Tabla 2)

Tabla 2. Características antropométricas de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio-septiembre del 2023.

<i>Variable</i>	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Valor p*</i>
<i>Peso al nacimiento (gramos)</i>	1840.2 ± 413.3	1939.8 ± 564.6	0.104
<i>Peso al egreso (gramos)</i>	2161.9 ± 292.5	2205.0 ± 354.6	0.557
<i>Talla al nacimiento (cm)</i>	43.3 ± 3.8	43.3 ± 4.1	0.738
<i>Talla al egreso (cm)</i>	45.8 ± 2.5	46.7 ± 2.1	0.615
<i>Ganancia de peso</i>	330.4 ± 306.6	260.0 ± 360.1	0.396
<i>Ganancia de talla</i>	45.8 ± 2.5	46.7 ± 2.1	0.129

Fuente: hoja de recolección de datos

*T de Student

La edad gestacional media fue de 33.3 ± 2.1 vs 34.3 ± 2.7 semanas ($p=0.076$). El Apgar promedio a 1 minuto de nacimiento fue de 7.4 ± 1.06 vs 7.0 ± 1.3 puntos ($p=0.076$) mientras que el Apgar a los 5 minutos fue de 8.7 ± 0.4 vs 8.6 ± 0.9 puntos ($p=0.270$); la media de días de hospitalización fue de 22.3 ± 13.8 vs 29.3 ± 14.9 días ($p=0.054$) y la duración promedio de enterocolitis fue de 3.0 ± 0.9 vs 5.8 ± 2.7 días ($p=0.000$) en el Grupo A vs Grupo B, respectivamente. (Tabla 3)

Tabla 3. Características clínicas de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor p
Edad gestacional (semanas)	33.3 ± 2.1	34.3 ± 2.7	0.076^*
Apgar 1 min (puntos)	7.4 ± 1.06	7.0 ± 1.3	0.270^*
Apgar 5 min (puntos)	8.7 ± 0.4	8.6 ± 0.9	0.338^*
Hospitalización (días)	22.3 ± 13.8	29.3 ± 14.9	0.054^*
Duración de enterocolitis (días)	3.0 ± 0.9	5.8 ± 2.7	0.000^*

Fuente: hoja de recolección de datos

*T de Student

La asfixia perinatal y la sepsis se presentaron con mayor frecuencia en el grupo B con el 36.4% (n=12) y 81.8% (n=27), respectivamente. El 97% (n=32) de los recién nacidos del grupo A no presentaron complicaciones. No se presentaron casos de mortalidad en ninguno de los grupos de estudio. (Tabla 4)

Tabla 4. Características clínicas y mortalidad de los recién nacidos, por grupo de estudio, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio-septiembre del 2023.

<i>Variable</i>	<i>Grupo A n=33 (%)</i>	<i>Grupo B n=33 (%)</i>
<i>Asfixia perinatal</i>	10 (30.3%)	12 (36.4%)
<i>Sepsis</i>	22 (66.7%)	27 (81.8%)
<i>Complicaciones</i>		
• <i>Ninguna</i>	32 (97%)	29 (87.9%)
• <i>Obstrucción intestinal</i>	0 (0%)	0 (0%)
• <i>Síndrome de mala absorción</i>	0 (0%)	0 (0%)
• <i>Otras</i>	1 (3%)	4 (12.1%)
<i>Mortalidad</i>	0 (0%)	0 (0%)

Fuente: hoja de recolección de datos

De acuerdo a las semanas de gestación, el 100% (n=33) de los recién nacidos del grupo A fueron prematuros (<37 semanas de gestación) con respecto a los recién nacidos del grupo B (p=0.039); el peso <2500 gramos se presentaron en el 97% (n=32) de los recién nacidos del grupo A vs 81.8% (n=27) del grupo B (p=0.046). la asfixia perinatal (36.4%) la sepsis (81.8%) y las complicaciones (12.1%) se presentaron con mayor frecuencia en los recién nacidos que no recibieron probióticos, sin asociación estadísticamente significativa. (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación entre las características de los recién nacidos y administración de probióticos, atendidos en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio- septiembre del 2023.

<i>Variable</i>	<i>Grupo A n=33 (%)</i>	<i>Grupo B n=33 (%)</i>	<i>Valor p</i>
<i>Prematuridad</i>			
• <37 semanas	33 (100%)	29 (87.9%)	0.039***
• ≥37 semanas	0 (0%)	4 (12.1%)	
<i>Peso al nacer</i>			
• <2500 gramos	32 (97%)	27 (81.8%)	0.046***
• ≥2500 gramos	1 (3.5%)	6 (18.2%)	
<i>Asfixia perinatal</i>			
• Si	10 (30.3%)	12 (36.4%)	0.397**
• No	23 (69.7%)	21 (63.6%)	
<i>Sepsis</i>			
• Si	22 (66.7%)	27 (81.8%)	0.130**
• No	11 (33.3%)	6 (18.2%)	
<i>Complicaciones</i>			
• Si	1 (3%)	4 (12.1%)	0.178***
• No	32 (97%)	29 (87.9%)	

Fuente: hoja de recolección de datos

Chi cuadrada *Prueba exacta de Fisher

VIII. DISCUSION

Uno de los beneficios de la administración de probióticos en recién nacidos prematuros promueve una mejor absorción enteral (14); en el presente estudio se identificó que el grupo tratado con probióticos presentó una ganancia de peso mayor a los recién nacidos del grupo que no los recibió, esto coincidiría con lo descrito ya que, al desarrollar una mejor absorción intestinal, se lleva a cabo una mejor descomposición de proteínas y carbohidratos y por tanto mejor absorción de nutrientes.

De acuerdo con Núñez y colaboradores, el bajo peso al nacer y la prematuridad son considerados factores de riesgo para presentar enterocolitis necrotizante en hasta el 90% de los casos. En los resultados obtenidos es posible observar esta tendencia, ya que, en ambos grupos, la prematuridad se presentó con mayor frecuencia, en el 100 y 87.9% de los casos, respectivamente. Los recién nacidos con bajo peso al nacer (<2500 gramos) se presentaron con mayor frecuencia, en ambos grupos. (21)

La presencia de asfixia perinatal y sepsis tuvieron menor frecuencia en los recién nacidos del grupo A, el cual presentó administración de probióticos, así también el desarrollo de complicaciones fue menor; sin embargo, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Esta información resulta semejante a los reportes que indican que el empleo de probióticos se asocia con menores tasas de morbilidad en comparación con placebo. (31) por otro lado, es de destacar que no se presentaron casos de mortalidad a causa de ECN en nuestro hospital durante el periodo de estudio.

Se observó una duración de días hospitalización menor en el grupo tratado con probióticos, en comparación a los que no recibieron, así también de los días de duración de la ECN, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos resultados difieren de los reportado por Guzmán, quien reporta en sus resultados, que no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, entre los que recibieron probióticos y los que recibieron manejo medico habitual. (39)

IX. CONCLUSIONES

El uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la Terapia Intermedia Neonatal en el Hospital General de Pachuca demostró reducción de la duración del tiempo de hospitalización (días) y la duración de ECN (días), además de menor frecuencia de complicaciones. Por otro lado, no se presentaron casos de mortalidad neonatal asociada a ECN durante el periodo de estudio.

X. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda retomar este estudio, donde se identifique un grupo control que no presente la enfermedad, en este caso enterocolitis necrotizante, para determinar los factores de riesgo relacionados al desarrollo de esta.
2. No se realizó el cálculo de riesgo relativo debido que el valor de p no fue significativo en las variables de interés.

XI. REFERENCIAS

1. Pinto G, Arial L, Sezilio D, Henriques B, Maciel M, Mendes C. La microbiota adquirida de acuerdo con la vía de nacimiento: una revisión integradora. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2021;29(1):1-11.
2. Uberos J. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):265-70.
3. Sung V, Hiscock H, Tang M, Mensah F, Nation M, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014;348(1):1-11.
4. Orozco J, Arevalo C, Quintero A, Montealegre A. Caracterización de recién nacidos a término con diagnóstico de intolerancia a la vía oral en su primera semana de vida. *Universitas Médica*. 2017;57(4):480-7.
5. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
6. Rondon L, Añez M, Salvatierra A, Meneses R, Heredia M. Probióticos: generalidades. *Arch Venez Puer Ped*. 2015;78(4):123-8.
7. Rondon L, Añez M, Salvatierra A, Meneses R, Heredia M. Probióticos: generalidades. *Arch Venez Puer Ped*. 2015;78(4):123-8.
8. Ballesteros M, Gonzalez E. Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):18-26.
9. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1-30.
10. Fong F, Shah N, Kirjavainen P, El-Nezami H. Mechanism of Action of Probiotic Bacteria on Intestinal and Systemic Immunities and Antigen-Presenting Cells. *Int Rev Immunol*. 2016;35(3):179-88.
11. Nikbakht E, Jamaluddin R, Abdul M, Khaza'ai H, Khalesi S, Mohd S. Reduction of aflatoxin level in aflatoxin-induced rats by the activity of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota. *J Appl Microbiol*. 2013;114(5):1507-15.
12. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-29.

13. Valdovinos M, Montijo E, Abreu A, Heller S, González A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(2):156-78.
14. Underwood M. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):41-51.
15. Escalona P. Enterocolitis necrotizante. *Rev Med Sinergia.* 2018;3(4):3-8.
16. Denning N, Prince J. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med.* 2018;24(1):1-10.
17. Gasque J. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr.* 2015;82(5):175-85.
18. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016(6978936):1-9.
19. Watkins D, Besner G. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2013 May;22(2):83-7.
20. Cassir N, Simeoni U, La Scola B. Gut microbiota and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Future Microbiol.* 2016 Feb;11(2):273-92.
21. Núñez V, Romo M, Encinas J, Triana P, Dore M, Vilanova A. Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cir Pediatr.* 2018;31(1):90-3.
22. Battersby C, Longford N, Mandalia S, Costeloe K, Modi N. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012-13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan;2(1):43-51.
23. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012 Mar 19;32(3):199-204.
24. Rose A, Patel R. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin FetaNeonatal Med.* 2018 Dec;23(6):374-9.
25. Been J V., Lievense S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):236-42.

26. Salas R, Lavín P, Rincón Y, Miranda J, López M. Complicaciones digestivas y renales por indometacina e ibuprofeno en prematuros extremos con ductus arterioso permeable. *Revista Chil Pediatr.* 2017 Apr;88(2):243-51.
27. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med.* 2018 Dec 15;24(1):1-10.
28. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(1):7-14.
29. Sharif S, Meader N, Oddie S, Rojas-Reyes M, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 15;2020(10):1-133.
30. Zozaya C, Avila A, Somoza I, García R, Oikonomopoulou N, Encinas J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. *An Pediatr.* 2020 Sep;93(3):161-9.
31. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics.* 2021 Jan 1;147(1):1-15.
32. Baucells B, Mercadal M, Álvarez A, Figueras J. Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g: una revisión sistemática. *An Pediatr.* 2016 Nov;85(5):247-55.
33. Gray K, Messina J, Cortina C, Owens T, Fowler M, Foster M, et al. Probiotic Use and Safety in the Neonatal Intensive Care Unit: A Matched Cohort Study. *J Pediatr.* 2020;222(1):59-64.
34. Jiao X, Fu MD, Wang YY, Xue J, Zhang Y. Bifidobacterium and Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020 Apr 4;16(2):135-42.
35. Zhu XL, Tang XG, Qu F, Zheng Y, Zhang WH, Diao YQ. Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019 Jan;61(1):17-25.
36. Bi LW, Yan B lei, Yang Q yu, Li M miao, Cui H lei. Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2019 Oct 16;35(10):1143-62.

37. Hagen P, Skelley J. Efficacy of Bifidobacterium Species in Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low Birth Weight Infants. A Systematic Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 Jan 1;24(1):10-5.
38. Hernández N, Rosas A, Monzoy M, Galicia L. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. *Rev Mex Pediatr.* 2015;81(2):37-43.
39. Guzmán L. Eficacia de los probióticos en la prevención de Enterocolitis Necrosante en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y peso menor de 1500 gramos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. [Tesis de posgrado]. [México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION



Nombre del estudio: Beneficio del uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante.

Servicio de Pediatría /Teléfono: 3339684399

Lugar y fecha: Unidad de terapia intermedia neonatal, en el periodo comprendido de julio a septiembre 2023.

Justificación del estudio: Diversos estudios reportan que la administración de probióticos en neonatos ayuda a mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal, reduce la inflamación intestinal asociada con la ECN, al modular la producción de citoquinas pro y antiinflamatorias, así como disminuir la incidencia y mortalidad asociada con la ECN en recién nacidos prematuros.

Objetivo del estudio: Evaluar el uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante en la terapia intermedia neonatal en el Hospital General de Pachuca durante el periodo julio a septiembre del 2023.

Procedimientos: Se le invita a permitir la participación de su recién nacido en este proyecto de investigación debido a que los probióticos, que son microorganismos vivos que ingeridos en la cantidad adecuada ejercen beneficios en la salud intestinal y la digestión del recién nacido, así como disminuyen la probabilidad de presentar una enfermedad denominada enterocolitis necrotizante, la cual es muy común en esta etapa de la vida. Para ello los pacientes seleccionados serán asignados en dos grupos:

Grupo A (expuestos): recién nacidos prematuros con enterocolitis necrosante IA, a quien se administrará *Bifidobacterium lactis*, aparte del manejo convencional, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Grupo B (no expuestos): recién nacidos prematuros con enterocolitis necrosante IA a los que no se administrará probióticos, y se realizará manejo convencional de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Se denomina manejo convencional al tratamiento rutinario que se indica en pacientes con diversas patologías que inician alimentación oral en los primeros 15 días de vida y que incluye empleo de nutrición parenteral, soluciones parenterales, antibióticos, oxigenoterapia y ventilación mecánica.

Los recién nacidos del grupo de estudio recibirán el *Bifidobacterium lactis* en dosis de 1×10^9 UFC (6 gotas) administradas cada 24 horas, diluido en 2 mililitros de agua bidestilada, por sonda orogástrica durante el ayuno, con pinzamiento de la misma durante 2 horas, en pacientes sin datos de sangrado de tubo digestivo, y continuando hasta alcanzar la alimentación completa de 120 ml/kg/día o el alta. Los probióticos se indicarán hasta la remisión de la enterocolitis o su egreso.

Posibles riesgos y molestias: se consideran riesgos y molestias mínimas para la realización del estudio propias del proceso de tomar las medidas de talla y peso. En caso de presentarse complicaciones propias de la enterocolitis necrotizante se otorgará tratamiento acorde a las necesidades del recién nacido.

Posibles beneficios: este estudio permitirá identificar el beneficio de la administración de probióticos en aquellos pacientes que desarrollaron enterocolitis necrotizante. No recibirá ningún pago por su participación, pero tampoco representa un gasto adicional para usted.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Es nuestra responsabilidad y obligación informarle de los resultados, aclararle sus dudas,

mantener una vigilancia adecuada de la salud de su hijo durante la realización de las pruebas y mantener la confidencialidad de los resultados.

Participación o retiro: Usted ha sido invitada a participar en el estudio debido a que su recién nacido cumple los criterios de inclusión de nuestro estudio. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la presente investigación se considera: **con riesgo mayor al mínimo** ya que se pesará al recién nacido. Su participación es completamente voluntaria, es libre de elegir no participar en el estudio, sin que por ello se modifique su atención en el hospital. Además de que se podrá retirar en cualquier momento de la investigación.

Privacidad y confidencialidad: Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no pueden ser utilizados con otro fin. Usted será informado de cualquier hallazgo obtenido en esta investigación.

Yo _____

Parentesco con el recién nacido: _____

ACEPTO y AUTORIZO que mi hijo(a) participe en el protocolo de estudio titulado **Uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con enterocolitis necrotizante** donde se me ha explicado que los datos obtenidos serán conocidos única y exclusivamente por las personas implicadas en la investigación, he leído el consentimiento y he oído las explicaciones orales del investigador, mis preguntas concernientes al estudio han sido respondidas satisfactoriamente. Como prueba de consentimiento voluntario para participar en este estudio, firmo a continuación.

En caso de duda y/o aclaraciones relacionadas con el estudio usted puede dirigirse a:

Investigador Responsable: M.C. Verónica Pichardo Cel. 2221332444

Correo electrónico: veropichardob@gmail.com

Asesor Clínico: Dra. Damariz Muñiz Jurado Médico Especialista en Pediatría.
Carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Pachuca,
Hidalgo. Tel:

Presidente del comité de ética en investigación. Dr. Sergio Muñoz Juárez.
Carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Pachuca,
Hidalgo Tel 7717134649.

Datos de los testigos:

Testigo 1.

Nombre y firma	parentesco
----------------	------------

Dirección: _____

Testigo 2.

Nombre y firma	parentesco
----------------	------------

Dirección: _____

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACION



Nombre del estudio: Uso de probióticos en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con factores de riesgo para desarrollar enterocolitis necrotizante

Instrucciones. Completar la información o marcar con una X la opción según sea el caso.

Grupo de estudio: A (expuestos al probiótico) B (no expuestos al probiótico)

Número de folio: _____

Fecha: _____

Edad gestacional: _____ semanas

Sexo: M F

Apgar 1 minuto: _____ puntos

Apgar 5 minutos: _____ puntos

Peso al nacimiento: _____ gramos

Peso al egreso: _____ gramos

Ganancia de peso: _____ gramos

Talla al nacimiento: _____ cm

Talla al egreso: _____ cm

Ganancia de talla: _____ cm

Sepsis: Si No

Asfixia perinatal: Si No

Enterocolitis necrotizante: Si No

Estancia hospitalaria: _____ días

Complicaciones:

0=ninguna

1=Obstrucción intestinal

2=Síndrome de intestino corto

3=síndrome de mala absorción

4=otros

Mortalidad: Si No