

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

**Uso de Lactobacillus reuteri en la prevención de Enterocolitis
Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-
Chachapoyas**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

López Ruiz, Betsy

Asesor:

Ruiz Pinedo, Edward Dante

Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7905-3546>

TRUJILLO – PERU

2024

Uso de Lactobacillus reuteri en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	8%
2	hdl.handle.net Internet Source	2%
3	es.slideshare.net Internet Source	1%
4	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Student Paper	1%
5	repositorio.uwiener.edu.pe Internet Source	1%
6	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Student Paper	1%
7	Submitted to Universidad Rey Juan Carlos Student Paper	1%
8	www.karger.com Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

Declaración de originalidad

Yo, EDWARD DANTE RUIZ PINEDO, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "USO DE LACTOBACILLUS REUTERI EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN PREMATUROS DEL HOSPITAL REGIONAL VIRGEN DE FÁTIMA- CHACHAPOYAS", autor MC BETSY LOPEZ RUIZ, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 14 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 31 de Mayo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Uso de Lactobacillus reuteri en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima- Chachapoyas", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Chachapoyas, 03 de Junio del 2024



FIRMA DEL ASESOR

APELLIDOS Y NOMBRES:

EDWARD DANTE RUIZ PINEDO

DNI: 10620243

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7905-3546>



FIRMA DEL AUTOR

APELLIDOS Y NOMBRES:

BETSY LOPEZ RUIZ

DNI: 46582209

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Uso de Lactobacillus reuteri en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Mortalidad materna e infantil.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Libre.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor: López Ruiz Betsy.

5.2. Asesor: Ruiz Pinedo Edward Dante.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:

Hospital Regional Virgen de Fátima – Chachapoyas – Amazonas.

7. DURACIÓN (FECHA DE INICIO Y TÉRMINO): 06 meses

Fecha de Inicio: 1 noviembre 2023

Fecha de Término: 30 abril 2024

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS:

El presente estudio es de tipo longitudinal de comparación de proporciones que tiene como objetivo general analizar si el uso de la cepa probiótica *Lactobacillus reuteri* es efectiva en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas entre Noviembre del 2023 a Abril del 2024, incluyendo a un total de 80 pacientes, divididos en dos grupos, siendo el primero quienes fueron administrados por la cepa probiótica *Lactobacillus reuteri* y el segundo quienes no recibieron la cepa probiótica en mención. Se calcularán y compararán las proporciones con respecto a la enterocolitis necrotizante en ambos grupos mediante el test de Chi-cuadrado, determinándose la efectividad si el primer grupo logra demostrar una menor proporción de la enterocolitis necrotizante. Finalmente se realizará el análisis multivariado para las variables que de forma independiente se asocien con el resultado final.

Palabras clave: probióticos, enterocolitis necrotizante, prematuros.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las patologías adquiridas más graves observadas en el periodo neonatal, teniendo una incidencia de aproximadamente 1 a 4 por cada mil recién nacidos vivos (1). En países como los Estados Unidos, la ECN representa cerca del 7% de los ingresos anuales a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (2). En el Perú, la incidencia de ECN es mayormente evaluado en estudios a nivel local o en un solo centro hospitalario, sin embargo, las cifras de mortalidad reportadas a nivel nacional son de un promedio del 20% (3,4). Esta patología se define como aquel proceso inflamatorio agudo que produce una necrosis en la pared gastrointestinal, presentándose principalmente en el periodo neonatal, y teniendo una mayor prevalencia en aquellos recién nacidos pretérmino (RNPT) y de muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gramos) (MBPN) y, por lo general, es poco común en los RN a término y en los lactantes con un peso al nacer superior a

2500 gramos (4, 5, 6). Debido a la implicancia de la ECN en la población neonatal, se vienen estudiando diversos métodos preventivos que pueden ser aplicados de manera indirecta o directa, siendo uno de métodos más prometedores la aplicación de probióticos (6, 20).

Los probióticos se definen como aquellos organismos vivos que brindan beneficios para la salud cuando estos se consumen. Estos microorganismos vienen teniendo especial importancia durante las últimas décadas, debido a hallazgos positivos de ciertos estudios en cuanto a la reducción del riesgo de ECN y de infecciones sistémicas como la sepsis neonatal tras la administración de probióticos en prematuros hospitalizados en la UCIN (7, 21).

Por tal motivo, resulta necesario la continuidad de investigaciones sobre el tema, con lo cual se aportará conocimiento y evidencia a nivel local y nacional sobre la efectividad y seguridad del uso de los probióticos en la prevención de ECN. De igual manera, se resalta la problemática sobre la presencia de un importante grupo de pacientes que nacen con prematuridad y a su vez, llegan a presentar ECN dentro del Hospital Regional Virgen de Fátima, en los cuales cierto porcentaje de estos culminan con periodos largos de hospitalización y necesidad de intervenciones quirúrgicas, destacando el fallecimiento de algunos, por lo que como esquema de manejo en los pacientes prematuros suele indicarse la administración de la cepa probiótica *Lactobacillus reuteri*, eligiéndose dicha cepa debido a la evidencia sobre sus importantes resultados en la prevención de la ECN.

Problema

¿Es el uso de *Lactobacillus reuteri* efectivo en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Deep, et al (2017), cuya investigación de tipo cohorte retrospectiva, evaluó si la suplementación con probióticos lograba disminuir el riesgo de ECN en RNTP, incluyendo a un total de 662 pacientes. Los probióticos

fueron administrados antes del inicio de la nutrición enteral y consistían en una preparación multicepa que contenía *Lactobacillus (L.) acidófilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium (B.) longum*, y *Saccharomyces boulardii*. Como resultados se observó que la incidencia de la ECN en los neonatos que recibieron probióticos fue del 4.8% y del 9.7% en quienes no recibieron, demostrándose una reducción significativa de la patología en mención con este tipo de intervención (OR: 0.47, p=0.015). Concluyen que la terapia con probióticos es una buena medida preventiva para el desarrollo de ECN en RNPT (8).

Chirovolu, et al (2023) en su cohorte retrospectiva, analizó los efectos de la suplementación profiláctica con probióticos en RNPT y de MBPN hospitalizados en la UCIN, teniendo como resultados principales de interés a la presentación de ECN e incluyendo a un total de 251 pacientes. Como resultados, observaron que la administración profiláctica de probióticos lograba disminuir del 6.3 al 1.6% la incidencia de ECN, sin embargo, al realizar los ajustes por múltiples variables, no se observaban diferencias significativas entre ambos grupos. Concluyen que a pesar no determinarse diferencia estadística entre los grupos estudiados, se considera que la terapia con probióticos puede ser capaz de prevenir la ECN (9).

Meyer et al (2020) ejecutaron una cohorte retrospectiva multicéntrica, evaluó la utilidad de la terapia probiótica como medida preventiva para la ECN en RNPT, incluyendo a 4529 pacientes. La mayoría de las instituciones donde se desarrolló el estudio tenía usó una suplementación probiótica compuesta por *B. acidophilus* y *B. bifidum*. Como resultados se observó que el uso de probióticos lograba disminuir la incidencia de 2.7% al 1.6 % (OR: 0.62, p<0.001) además de disminuir las tasas de sepsis neonatal tardía. Concluyen que la introducción de probióticos en RNPT se asocia con reducciones significativas en la presentación de ECN y sepsis neonatal (10).

Resch el al (2019) realizaron una cohorte retrospectiva en la cual analizaron el uso profiláctico de probióticos en la prevención de patologías infecciosas en RNPT, incluyendo a 1169 pacientes. Como terapia probiótica se utilizó la cepa de *L. casei rhamnosus* en toda la población

de RNTP. En los resultados se observó que la incidencia de la ECN fue del 0.9% y del 2.7% para sepsis neonatal. En el grupo de neonatos que presentaron ECN y demás complicaciones, se observó que estos tenían una mayor carga de factores de riesgo y comorbilidades en general. Concluyen que el uso del probiótico *L. casei rhamnosus* es seguro y efectivo como terapia preventiva para patologías como la ECN (11).

Bayani et al (2021) en su ensayo clínico triple ciego, evaluaron la utilidad de los probióticos en la prevención de la ECN en RNPT, incluyendo a 76 pacientes. Como cepa probiótica utilizaron al *B. Lactis*. En los resultados se observó que en aquellos neonatos que recibieron la suplementación probiótica tuvieron una incidencia de ECN del 2.6%, mientras que los que no recibieron dicha terapia fue del 23.7%, existiendo diferencia significativa ($p=0.007$). Concluyen que la suplementación con probióticos es capaz de disminuir considerablemente la incidencia de ECN en RNPT (12).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

La ECN es una de las patologías de mayor morbi-mortalidad del periodo neonatal, por lo que su estudio de potenciales opciones terapéuticas como la indicación de probióticos, específicamente de cepas con evidencia como el *Lactobacillus reuteri* contribuirá a generar un mayor conocimiento sobre el tema, estableciendo una evidencia sobre la efectividad o no de este manejo frente al desarrollo de la ECN. De igual manera, se podrá evaluar las características de los pacientes con ECN, pudiendo así establecer las posibles asociaciones con otras variables intervinientes. En cuando al aporte clínico, los resultados que se lleguen a obtener podrán confirmar si la cepa estudiada tiene un importante aporte en la prevención de la ECN, con lo cual se podrá fomentar su mayor uso en todo paciente prematuro y de forma segura.

5. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Analizar si el uso de *Lactobacillus reuteri* es efectivo en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas.

Objetivos específicos:

- Determinar la proporción de prematuros con enterocolitis necrotizante que recibieron *Lactobacillus reuteri*.
- Determinar la proporción de prematuros con enterocolitis necrotizante que no recibieron *Lactobacillus reuteri*.
- Comparar las proporciones de prematuros con enterocolitis necrotizante que recibieron y no recibieron *Lactobacillus reuteri*.
- Evaluar si las variables intervinientes son factores independientes para la enterocolitis necrotizante.

6. MARCO TEÓRICO:

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las patologías adquiridas más graves observadas en el periodo neonatal, teniendo una incidencia de aproximadamente 1 a 4 por cada mil recién nacidos (RN) vivos (1). En países como los Estados Unidos, la ECN representa cerca del 7% de los ingresos anuales a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en donde a pesar de contar con protocolos de manejo adecuados y las tecnologías para su correcto diagnóstico, la mortalidad puede llegar e incluso superar el 15% anual y significando costos en la atención de más de 500 millones de dólares (2).

A nivel Latinoamérica, la incidencia de la ECN es de un 3 a 5% anual, y debido a los problemas económicos y los diversos problemas de salud pública propios de cada país, la mortalidad suele ser entre el 20 a 30% (13). En el Perú, la incidencia de ECN es mayormente evaluado en estudios a nivel local o en un solo centro hospitalario, sin embargo, las

cifras de mortalidad reportadas a nivel nacional son de un promedio del 20% (3).

La ECN es definida como aquel proceso inflamatorio agudo que produce una necrosis en la pared gastrointestinal, presentándose principalmente en el periodo neonatal, y teniendo una mayor prevalencia en aquellos recién nacidos pretérmino (RNPT) y de muy bajo peso al nacer (menor a 1500 gramos) (MBPN) y, por lo general, es poco común en los RN a término y en los lactantes con un peso al nacer superior a 2500 gramos (4,5). La ECN es considerada como una emergencia médica y quirúrgica, además de ello, esta patología es una de las que cuenta con el mayor índice de mortalidad en los recién nacidos, llegando a tasas superiores al 30% (14).

Con respecto a su etiología, esta sigue sin ser del todo clara, considerándose hasta el momento de tipo multifactorial. Se ha observado la participación de factores como la inmadurez intestinal, cambios a nivel del tono microvascular, predisposición genética y una alteración del microbiota neonatal normal (15), lo que conlleva a una infección de bacterias formadoras de gas produciendo una disección de gas hacia la capa muscular intestinal y el sistema venoso portal, teniendo como evento final a la formación de una necrosis isquémica asociada a una inflamación transmural intensa (16). Entre las regiones anatómicas más afectadas se encuentran el íleon terminal y el colon proximal, y en las situaciones donde la enfermedad ya se haya complicado la afectación será en gran parte del tracto gastrointestinal (17).

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad se hacen según determinadas características clínicas y radiológicas, y en base a estos se realiza a su vez la clasificación de la enfermedad en 3 estadios, denominada clasificación de Bell (18). En el primer estadio, se observa la triada clínica característica que consiste en distensión abdominal, vómitos biliosos y presencia de sangre oculta en heces, siendo los hallazgos radiográficos aún inespecíficos (19). En el segundo estadio, la triada clínica mencionada está aumentada en intensidad y asociada con una analítica de acidosis metabólica, además de observarse hallazgos ya

definitivos de ECN en la radiografía como es la neumatosis, signo que indica aire libre en la pared intestinal (20).

En el último estadio, y el más grave, el paciente ya puede estar presentando algún grado de descompensación o shock, además de observarse ascitis y neumoperitoneo a la radiografía (21,22). El tratamiento general de la ECN consiste en el manejo médico sin importar el estadio de la enfermedad, para lo cual se trasladará al paciente a la UCIN para el adecuado soporte respiratorio y hemodinámico, además de un esquema antibiótico predeterminado (23). Sólo los casos de encontrarse con una clasificación de Bell tipo 3, y de observarse signos de peritonitis y perforación intestinal, se debe proceder a una intervención quirúrgica de emergencia, siendo el abordaje y técnica a emplear bajo criterio y experiencia del cirujano (24).

Debido a la implicancia de la ECN en la población neonatal, se vienen estudiando diversos métodos preventivos que pueden ser aplicados de manera indirecta o directa. Entre las medidas indirectas se encuentran las destinadas a prevenir la prematuridad, lo cual es uno de los principales factores de riesgo, mediante la educación a las gestantes sobre la importancia de los controles prenatales, el evitar las complicaciones obstétricas y el tratamiento adecuado y precoz de cualquier posible infección durante la gestación (25). En cuanto a las medidas directas, se encuentran el establecimiento y continuidad de la lactancia materna exclusiva desde el momento de nacimiento, evitar el uso innecesario de antibióticos, administración de aminoácidos, y uno de los métodos más prometedores, la aplicación de probióticos (26,6).

Los probióticos se definen como aquellos organismos vivos que brindan beneficios para la salud cuando estos se consumen. Estos microorganismos vienen teniendo especial importancia durante las últimas décadas, debido a hallazgos positivos de ciertos estudios en cuanto a la reducción del riesgo de ECN y de infecciones sistémicas como la sepsis neonatal tras la administración de probióticos en prematuros hospitalizados en la UCIN (7). De igual manera, los estudios sobre el microbioma humano y la relevancia del microbiota neonatal en el desarrollo de diversas patologías tanto en la población pediátrica como

adulta, han hecho que estos organismos sean uno de los principales temas de estudio por múltiples investigadores (27).

Las cepas de probióticos más utilizadas y los que cuentan con mayor evidencia científica son los géneros de *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.*, los cuales se administran en diferentes combinaciones y dosificaciones. Diversos estudios, principalmente los desarrollados en modelos animales, han ayudado a determinar los mecanismos por los cuales los probióticos aportan a la prevención de patologías infecciosas como la ECN, destacando procesos como la supresión de las citocinas proinflamatorias, producción de bacteriocinas antimicrobianas, atenuación de la apoptosis inducida por estrés, aumento de la permeabilidad intestinal y reducción del pH intestinal mediante la producción de ácidos orgánicos, todos los cuales muestran variabilidad según la especie y/o cepa de probióticos específica (28).

7. HIPOTESIS:

Hipótesis nula:

El uso de *Lactobacillus reuteri* no es efectivo en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas.

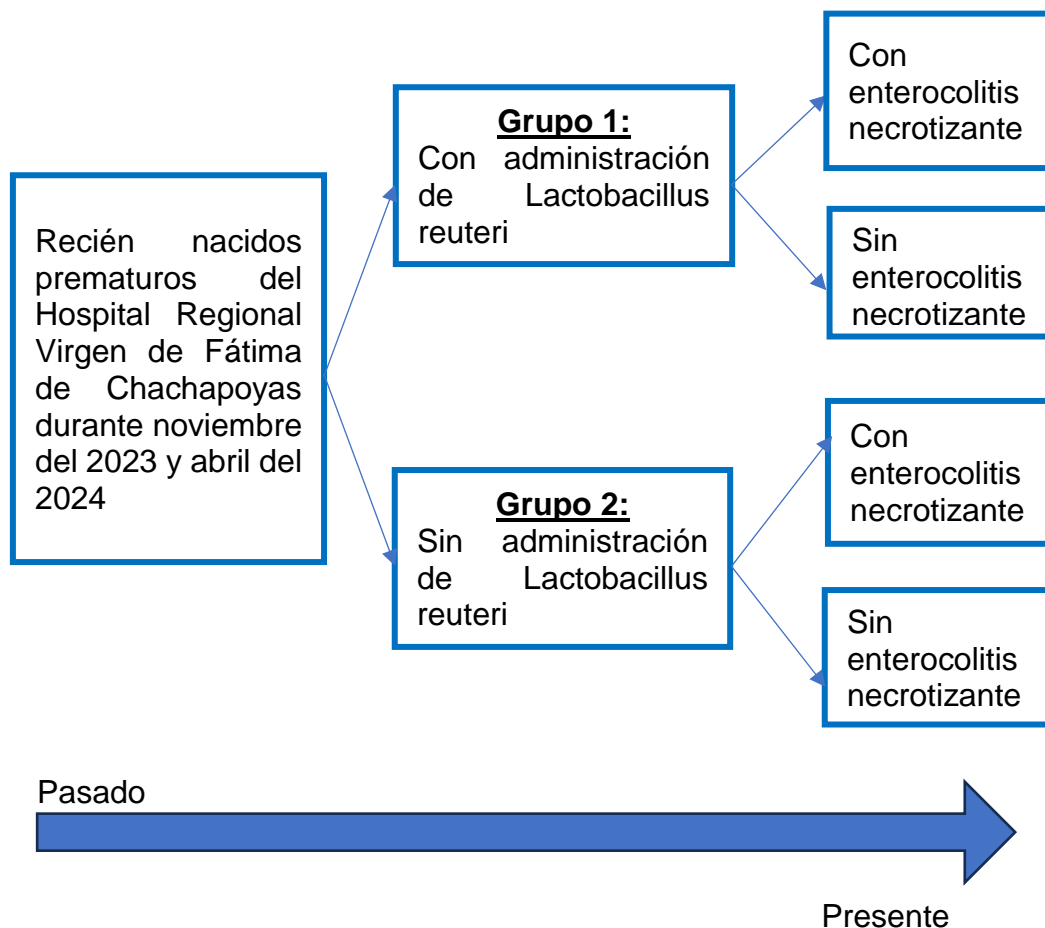
Hipótesis alterna:

El uso de *Lactobacillus reuteri* es efectivo en la prevención de Enterocolitis Necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA:

a. Diseño de estudio:

Observacional, analítico, longitudinal retrospectivo.



b. Población, muestra y muestreo:

Población:

Población diana: Pacientes recién nacidos prematuros.

Población de estudio: Pacientes recién nacidos prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas entre noviembre del 2023 a abril del 2024.

Población Accesible: Pacientes recién nacidos prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas entre noviembre del 2023 a abril del 2024, que cumplan con los criterios de selección.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- **Grupo 1:** RN prematuros (nacidos antes de las 37 semanas de gestación), de ambos sexos, cuya vía de parto haya sido vaginal o cesárea y que hayan sobrevivido por lo menos 7 días tras al nacimiento. Prematuros que hayan recibido *Lactobacillus reuteri*.
- **Grupo 2:** RN prematuros (nacidos antes de las 37 semanas de gestación), de ambos sexos, cuya vía de parto haya sido vaginal o cesárea. Pacientes prematuros que no hayan recibido suplementación profiláctica de probióticos.

Criterios de exclusión

- Prematuros con una edad inferior a las 28 semanas.
- Que presenten obstrucción intestinal por patologías congénitas, cardiopatías congénitas, malformaciones congénitas y/o cromosómicas con afectación al sistema gastrointestinal.
- Presentar sangrado gastrointestinal activo durante los primeros 7 días posteriores al nacimiento.

Muestra y muestreo:

Unidad de Análisis: Cada paciente recién nacido prematuro del Hospital Regional Virgen de Fátima entre noviembre del 2023 a abril del 2024.

Unidad de Muestreo: Cada historia clínica de cada paciente recién nacido prematuro del Hospital Regional Virgen de Fátima entre noviembre del 2023 a abril del 2024.

Tamaño muestral: Para el cálculo del tamaño de muestra, se usaron los datos de un estudio previo por Bayani et al (12) en el cual mencionan una proporción de enterocolitis necrotizante del 2.6% para el grupo de pacientes suplementado con probióticos y una proporción

del 23.7% para el grupo que recibió placebo. Dicha información fue ingresada al programa EPIDAT 4.2 en el módulo de comparación de proporciones independientes, obteniendo así un total de 80 pacientes necesarios a incluir, siendo 40 para el grupo 1 (con administración probiótica) y 40 para el grupo 2 (sin administración probiótica), según:

Tamaño de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:

Población 1:	2,600%
Población 2:	23,700%
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra *		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	40	40	80

**Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.*

Muestreo: Se realizará la selección previa de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos, conformando dos grupos los que recibieron y no recibieron la cepa probiótica en estudio (*L. reuteri*). En cada grupo se aplicará el muestreo aleatorio simple para seleccionar los pacientes que conformarían la muestra de los grupos de estudio. Los pacientes serán seleccionados hasta completar el tamaño muestral determinado.

c. Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Indicador	Índice	Tipo de variable	Escala de medición
Uso de <i>Lactobacillus reuteri</i>	Terapia profiláctica con probióticos utilizada en los recién nacidos prematuros, siendo la cepa específica el <i>Lactobacillus reuteri</i> .	Indicación de esquema de probióticos con <i>Lactobacillus reuteri</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Si =0 • No =1 	Cualitativa	Nominal dicotómica
Enterocolitis necrotizante	Patología intestinal diagnosticada según la clasificación de BELL, durante el tiempo de hospitalización.	Diagnóstico de ECN dentro de los 14 días de vida.	<ul style="list-style-type: none"> • Si =0 • No =1 	Cualitativa	Nominal dicotómica
Edad gestacional	Edad del prematuro según la edad gestacional en la que se llevó a cabo el nacimiento, registrado en la historia clínica y clasificándose según el grado de prematuridad, considerándose prematuro tardío (34 y 36 semanas),	Prematuro: Tardío: Entre 34 a 36 semanas y 6 días. Moderado: Entre 32 a 33 semanas y 6 días Muy prematuro: 28 a 31 semanas y 6 días Extremo: Menor de 28	<ul style="list-style-type: none"> • = 0 • = 1 • = 2 • =3 	Cualitativa	Nominal politómica

	prematureo moderado (32 y 33 semanas) y muy prematureo (28 y 32).	semanas			
Sexo	Género biológico del paciente, según lo registrado en la historia clínica.	Femenino Masculino	<ul style="list-style-type: none"> • = 0 • = 1 	Cualitativa	Nominal dicotómica
Peso al nacer	Peso en gramos del prematureo clasificándose según sea este adecuado para el nacimiento (>2500 gr), bajo peso (1500 a 2499 gr), muy bajo peso (1000 a 1499 gr) y extremadamente bajo peso (<1000 gr)	Clasificación según el peso al nacimiento <ul style="list-style-type: none"> • Adecuado peso al nacer: Entre 2500 a 3999 gramos. • Bajo peso al nacer: Entre 1500 a 2499 gramos. • Muy bajo peso al nacer: Entre 1000 a 1499 gramos. • Extremadamente bajo peso al nacer: 	<ul style="list-style-type: none"> • =0 • =1 • =2 • =3 	Cualitativa	Nominal politómica

		Menor de 1000 gramos			
Tipo de parto	Vía de parto del prematuro pudiendo ser está vaginal o cesárea.	Vía de parto del paciente Vaginal Cesárea	<ul style="list-style-type: none"> • =0 • =1 	Cualitativa	Nominal dicotómica
Puntuación APGAR	Evaluación inicial del paciente mediante el sistema de puntuación APGAR, la cual evalúa los parámetros de apariencia, pulso, gestos, actividad y respiración. Se mide al primer y quinto minuto de vida.	<p>Estado general del RN según puntuación APGAR, al primer y quinto minuto de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal: 7 a 10 puntos • Depresión moderada: 4 a 6 puntos • Depresión severa: 0 a 3 puntos 	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación al primer minuto: ____ • Puntuación al quinto minuto: ____ 	Cualitativa	Nominal politómica
Asfixia neonatal	Estado hipóxico en el neonato diagnosticado en base a los siguientes criterios: pH menor a 7 en la arteria umbilical,	Registro de asfixia neonatal en base al registro de un APGAR <3 a los 5 Minutos	<ul style="list-style-type: none"> • Si = 0 • No = 1 	Cualitativa	Nominal dicotómica

	puntuación APGAR menor a 3 a los 5 minutos, compromiso de 1 o más órganos y clínica compatible como la encefalopatía neonatal.				
Sepsis neonatal	Infección sistémica en el neonato diagnosticada por un hemocultivo positivo y presentada durante los primeros 7 días de vida, registrada en la historia clínica.	Registro de SN en base aun hemocultivo positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Si = 0 • No = 1 	Cualitativa	Nominal dicotómica
Terapia prenatal completa con corticoides	Corticoides prenatales utilizados como protocolo ante un inminente parto prematuro con el objetivo de favorecer la maduración pulmonar y neuroprotección.	Uso de corticoides prenatales	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Cualitativa	Nominal dicotómica

d. Procedimientos y Técnicas:

- Se solicitarán los permisos para la ejecución del estudio a la Universidad Privada Antenor Orrego y posteriormente al Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas, obteniendo así el acceso a los registros médicos.
- Se solicitará la base de datos de las historias clínicas correspondientes a los pacientes recién nacidos prematuros atendidos entre noviembre del 2023 a abril del 2024 y tomando en cuenta los criterios de selección, se realizará un muestreo aleatorio simple hasta completar el tamaño total de la muestra.
- Identificados los pacientes, se dividirán en 2 grupos según el uso o no uso de la terapia con probióticos, para lo cual esta terapia fue realizada de la siguiente manera:
 - **Cepa probiótica:** Se utilizó la cepa de *Lactobacillus reuteri* cuya dosis es de 5 gotas diario, que equivalía a 100 millones de unidades formadoras de colonias, administradas 1 vez al día.
- Se calculará la proporción de ECN en ambos grupos de estudio, además de determinar si las variables intervinientes se consideran factores independientes para el desarrollo de ECN.
- Toda la información recolectada será agregada a una base de datos en Excel para su posterior procesamiento.

e. Plan de análisis de datos:

Procesamiento de datos:

Los datos estarán ordenados dentro de una hoja de cálculo del programa Excel 2019, y una vez finalizada el periodo de recolección de la información, los datos serán importados al programa estadístico SPSS vs28.

Estadística descriptiva:

Para la presentación de los datos, se construirán tablas de doble entrada en las cuales se podrán ingresar los datos de carácter cualitativas expresados en modo de frecuencias y porcentajes, mientras que los cuantitativos, se presentarán en forma de medias y desviaciones estándar.

Estadística analítica

Los resultados se compararán según sean cualitativos mediante Chi-cuadrado y los cuantitativos por medio de Shapiro-Wilk. La comparación de las proporciones de la ECN entre ambos grupos se realizará mediante Chi-cuadrado, evidenciándose la efectividad si el grupo 1 muestra una menor proporción del resultado en estudio. Por último, se ejecutará un análisis multivariado por regresión logística con un modelo lineal generalizado, en el cual se pueda establecer las variables que de forma independiente se asocien con la ECN.

f. Aspectos éticos:

El presente estudio contará con la revisión y aprobación por parte de los comités de ética e investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas. Se respetará lo estipulado por la Declaración de Helsinki (29), donde se menciona el respeto a la información personal de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que dicha información solo será usada para fines estrictamente de investigación. De igual manera, el consentimiento informado no será necesario, puesto que toda la información a recolectar ya ha sido registrada en la pasada, no involucrando el desarrollo de este estudio riesgo alguno para los pacientes.

9. CONOGRAMA DEL TRABAJO:

N°	Etapas	2023-2024					
		Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
1	Revisión bibliográfica	■					
2	Elaboración del proyecto		■				
3	Presentación del proyecto		■				
4	Captación de información			■	■		
5	Análisis e interpretación de datos.				■	■	
6	Elaboración del informe						■
7	Presentación del informe						■
8	Sustentación						■

10.PRESUPUESTO DETALLADO:

BIENES

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Unidad (S/)	Total
2.3.1.5.12	Lapiceros	5 unidades	1.50	7.50
	Hojas bond	1 paquete	15.00	15.00
	Empastado	3 juegos	15.00	45.00
	CD	3 unidades	1.00	3.00
Subtotal				70.50

SERVICIOS

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Total
2.3.22.23	Acceso a internet	6 meses	30.00	180.00
2.3.22.22	Gestión de permisos	-	-	150.00
2.3.27.499	Servicio estadístico	-	350.00	350.00
Subtotal				680.00
Total				750.00

La investigación no tiene conflictos de intereses ya que será financiada en su totalidad por la investigadora.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal en países de altos ingresos: una revisión sistemática. Arch Dis Niño Fetal Neonatal Ed 2018; 103:182.
2. Meister A, Doheny K, Travagli R. Necrotizing enterocolitis: It is not all in the gut. Exp Biol Med (Maywood). 2020; 245(2):85-95
3. Sánchez V, Cisneros L. Factores de riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros, Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018. Rev Per ped. 2020; 71 (3).
4. Kim J, Sampath V, Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis. Pediatr Res, 2020; 88(1):16–20.
5. Kinstlinger N, Fink A, Gordon S, Levin T, Friedmann P, Nafday S, et al. Is necrotizing enterocolitis the same disease in term and preterm infants? J Pediatr Surg. 2021; 56(8):1370-1374.
6. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2019 Mar;54(3):405-412
7. Reynoso J. A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. Front. Syst. Biol. 2022; 2:951403.
8. Deep B, Kabra N, Balasubramanian H, Suryanarayan B, Rajesh S, Ahmed J, et al. Prophylactic Probiotics for prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Cohort Study. Perinatol. 2017; 18 (2).
9. Chiruvolu A, Hendrikson H, Hanson R, Reedy A, Reis J, Desai S, Suterwala M. Effects of prophylactic probiotics supplementation on infants born very preterm or very low birth weight. J Perinatol. 2023; 43(5):635-641.
10. Meyer M, Chow S, Alsweiler J, Bouchier D, Broadbent R, Knight D, et al. Probiotics for Prevention of Severe Necrotizing Enterocolitis: Experience of New Zealand Neonatal Intensive Care Units. Front Pediatr. 2020; 8:119
11. Resch B, Hofer C, Urlsberger B. Prophylactic use of the probiotic strain *Lactobacillus casei rhamnosus* as part of a triple anti-infective regimen in very preterm infants during neonatal intensive care. Signa vitae 2019; 15(2): 23-29

12. Bayani G, Mafinezhad S, Ehteshammanesh H, Sharifian E, Esmati M, Akbarian Sanavi M, et al. Effect of Probiotics on Enteral Milk Tolerance and Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Iranian Journal of Neonatology*. 2021;12 (2).
13. Bonilla E, Ramírez L, Rojas P, Zúñiga B. Enterocolitis necrotizante. *Med leg Costa Rica* 2020; 37(2): 63-70.
14. Casaburi G, Wei J, Kazi S, Liu J, Wang K, Tao G, et al. Metabolic model of necrotizing enterocolitis in the premature newborn gut resulting from enteric dysbiosis. *Front Pediatr*. 2022; 23, 10:893059.
15. Isani M, Delaplain P, Grishin A, Ford H. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(3):417-423.
16. Escalona P. Enterocolitis Necrotizante. *Rev Med Sin*. 2018; 3(4): 3-8.
17. De la Cruz D, Lure A, Neu J. Necrotizing Enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2022; 122:395-407.
18. Gephart S, Gordon P, Penn A, Gregory K, Swanson J, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27:3.
19. Rausch LA, Hanna DN, Patel A, Blakely ML. Review of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation clinical presentation, treatment, and outcomes. *Clin Perinatol*, 2022; 49(4):955–64.
20. Soni R, Katana A, Curry JI, Humphries PD, Huertas A. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2020; 105(1):50-55
21. Evidence-Based Medicine Group. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021; 23(1):1-11.
22. MINSA. Guía de práctica clínica de enteritis necrosante del recién nacido. *Cirugía neonatal y pediátrica*. Inst Nac del Niño San Borja. 2018;3-24
23. De Bernardo G, Sordino D, De Chiara C, Riccitelli M, Esposito F, Giordano M, et al. Management of NEC: Surgical Treatment and Role of Traditional X-ray Versus Ultrasound Imaging, Experience of a Single Centre. *Curr Pediatr Rev*. 2019; 15(2):125-130.
24. Murillo K. Prevención de parto pretérmino. *Med Leg Cost Ri*. 2019; 35 (1).

25. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020; 117(2):240-244.
26. Perrone S, Cremonini I, Marinelli F, Monaco S, Nicoletti L, Giordano M, Esposito S. New Strategies for Necrotizing Enterocolitis Diagnosis and Prevention in Newborns. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17(3):191-200.
27. Patel R, Underwood M. Probióticos y enterocolitis necrotizante. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 27(1):39-46.
28. Deep B, Kabra N, Balasubramanian H, Suryanarayan B, Rajesh S, Ahmed J, et al. Prophylactic Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Cohort Study. *Perinatol*. 2017; 18 (2)
29. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017.

12. ANEXOS:

ANEXO 01
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código: _____	Fecha: _____
Uso de <i>Lactobacillus reuteri</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Enterocolitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> • Si () No ()
Edad	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuro tardío • Prematuro moderado • Muy prematuro
Sexo	Femenino () Masculino ()
Peso al nacer	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuado peso al nacer • Bajo peso al nacer • Muy bajo peso al nacer • Extremadamente bajo peso al nacer
Tipo de parto	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal • Cesárea
Puntuación APGAR	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación al 1er minuto: _____ • Puntuación al 5to minuto: _____
Asfixia neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Sepsis neonatal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Terapia prenatal completa con corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Matriz de Consistencia

Titulo	Objetivos	Hipótesis	Variables	Métodos
<p><i>Lactobacillus reuteri</i> en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima - Chachapoyas, entre noviembre del 2023 a abril del 2024</p>	<p>General Analizar si el uso de <i>Lactobacillus reuteri</i> es efectivo en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas entre noviembre del 2023 a abril del 2024,</p>	<p>Ha: El uso de <i>Lactobacillus reuteri</i> sí es efectivo en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoyas entre noviembre del 2023 a abril del 2024</p>	<p>Independiente: Uso de probióticos</p>	<p>Diseño: Observacional, analítico, longitudinal retrospectivo.</p> <hr/> <p>Población Pacientes prematuros atendidos en el Hospital Regional Virgen de Fátima entre noviembre del 2023 a abril del 2024</p> <p>Muestra: 80 pacientes, 40 para cada grupo.</p> <hr/> <p>Plan de análisis de datos</p> <hr/> <p>Estadística Descriptiva: Tablas de doble entrada considerando frecuencias y porcentajes para los datos cualitativos y medias y desviaciones estándar para los cuantitativos.</p>

				<p>Estadística Analítica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados se compararán por medio de Chi-cuadrado y Shapipo-Wilk. - Se compararán la proporción de ECN en cada grupo de estudio utilizando el test de Chi-cuadrado, determinándose la efectividad si se demuestra una menor proporción de la patología en el grupo que recibió la cepa probiótica.
	<p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Determinar la proporción de prematuros con enterocolitis necrotizante que recibieron probióticos <i>lactobacillus reuteri</i>. 	<p>Ho: El uso de <i>Lactobacillus reuteri</i> no es efectivo en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros del</p>	<p>Dependientes:</p> <p>Enterocolitis necrotizante</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar la proporción de prematuros con enterocolitis necrotizante que no recibieron probióticos <i>lactobacillus reuteri</i>. • Comparar las proporciones de prematuros con enterocolitis necrotizante que recibieron y no recibieron probióticos. • Evaluar si las variables intervinientes son factores independientes para la enterocolitis necrotizante. 	<p>Hospital Regional Virgen de Fátima-Chachapoya entre noviembre del 2023 a abril del 2024.</p>		
--	--	---	--	--