

**Facultade de Enfermaría e Podoloxía**



## **TRABALLO DE FIN DE GRAO EN ENFERMARÍA**

**Curso académico 2016/2017**

**Efectividad de la administración de *Lactobacillus*  
*Acidophilus* y *Bifidobacterium* como medida  
preventiva ante la enterocolitis necrotizante en el  
recién nacido pretérmino: Propuesta de  
investigación**

**Carolina Quiza Vázquez**

**Junio 2017**

**Directores del proyecto:**  
Dña. María Gemma García Rivera  
Don. Javier Hermida Yáñez

## ÍNDICE

Índice de tablas.....	5
Índice de anexos.....	5
Listado de acrónimos y siglas .....	6
Resumen .....	7
1. Antecedentes y estado actual del tema.....	10
2. Bibliografía más relevante .....	14
3. Justificación del problema .....	16
4. Objetivos .....	17
4.1 Objetivo general.....	17
4.2 Objetivos específicos.....	17
5. Hipótesis.....	18
6. Metodología.....	18
6.1 Diseño del estudio .....	18
6.2 Búsqueda bibliográfica .....	19
6.3 Ámbito de estudio .....	19
6.4 Población de estudio .....	20
6.5 Selección de participantes.....	20
6.6 Estimación del tamaño muestral.....	21
6.7 Periodo de estudio.....	22
6.8 Proceso de aleatorización .....	23
6.9 Procedimiento de enmascaramiento .....	24
6.10 Descripción de las variables de estudio.....	24
6.11 Descripción de la intervención .....	25
6.12 Medición de la eficacia .....	27
6.13 Recogida de datos.....	27
6.14 Análisis estadístico .....	28
6.15 Seguridad y efectos adversos.....	28

7. Limitaciones .....	29
8. Aportaciones del estudio .....	30
9. Plan de trabajo: cronograma .....	31
10. Aspectos éticos .....	32
11. Plan de difusión de resultados .....	33
12. Memoria económica.....	34
13. Financiación de la investigación.....	36
14. Bibliografía .....	37
Anexos.....	42

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los estadios de la enterocolitis necrotizante según Walsh y Kliegman.....	11
<b>Tabla 2.</b> Cronograma del desarrollo del estudio.....	31
<b>Tabla 3.</b> Revistas nacionales e internacionales con su respectivo factor de impacto.....	34
<b>Tabla 4.</b> Estimación de gastos materiales y de servicios.....	34
<b>Tabla 5.</b> Previsión presupuestaria de asistencia congresos de interés....	36

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	42
<b>Anexo 2.</b> Ilustraciones de la Xerencia de Xestión Integrado de Ferrol y A Coruña.....	44
<b>Anexo 3.</b> Carta de presentación de documentación a la Red de Comités de Ética de Investigación de Galicia.....	45
<b>Anexo 4.</b> Compromiso del investigador principal.....	46
<b>Anexo 5.</b> Compromiso del investigador colaborador.....	47
<b>Anexo 6.</b> Hoja de información al representante legal del menor.....	48
<b>Anexo 7.</b> Consentimiento informado.....	52

## LISTADO DE ACRÓNIMOS Y SIGLAS

<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatría
<b>AEP</b>	Asociación Española de Pediatría
<b>CAEIG</b>	Comité Autonómico de Ética de Galicia
<b>CFU</b>	Colony Forming Unit
<b>CHUAC</b>	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
<b>CHUF</b>	Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
<b>CHUS</b>	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
<b>CRD</b>	Cuaderno de recogida de datos
<b>ECN</b>	Enterocolitis necrotizante
<b>ESPGHAN</b>	Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición
<b>ESPNIC</b>	European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care
<b>FI</b>	Factor de Impacto
<b>JCR</b>	Journal Citation Report
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>RNPT</b>	Recién nacido pretérmino
<b>SENeo</b>	Sociedad Española de Neonatología
<b>SJR</b>	Scimago Journal Rank
<b>SNG</b>	Sonda nasogástrica
<b>UCIP</b>	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
<b>XXI</b>	Xerencia de Xestión Integrada

## RESUMEN

**Introducción:** La enterocolitis necrotizante es una de las patologías gastrointestinales más común y grave en el recién nacido pretérmino o prematuro; estrechamente relacionada con la inmadurez del tracto gastrointestinal y caracterizada por la aparición de inflamación y necrosis de la pared intestinal. Posee un elevado índice de morbimortalidad, asociado, de manera inversamente proporcional, a la edad gestacional y peso en el momento del nacimiento. Por ello, los recién nacidos, con mayor riesgo de afectación, serán aquellos prematuros de menos de 32 semanas de gestación y/o con un peso inferior a 1500 gramos.

Numerosos estudios han demostrado que la administración de probióticos, en el recién nacido pretérmino, provoca potenciales beneficios sobre su microbiota intestinal, pero, como consecuencia de la heterogeneidad estos, todavía continúan existiendo incógnitas sobre las que es necesario intervenir, como tipo de probiótico, duración de la intervención y dosis administrada, entre otras.

**Objetivo principal:** Demostrar la efectividad de la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, como medida preventiva ante la enterocolitis necrotizante en el recién nacido pretérmino.

**Metodología:** Se llevará a cabo un estudio con metodología de tipo cuantitativo, mediante el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado con enmascaramiento a doble ciego. Se comparará la eficacia de la administración *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, frente a la alimentación exclusiva con leche de origen materno, sobre aquellos prematuros de menos de 32 semanas de gestación y/o menos de 1500 gramos.

**Palabras clave:** enterocolitis necrotizante, recién nacido pretérmino, prematuro, probióticos, *Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacterium Bifidum*, lactancia materna.

## ABSTRACT

**Introduction:** Necrotizing enterocolitis is one of the most common and serious gastrointestinal diseases in the preterm newborn. It is closely related to the immaturity of the gastrointestinal tract and characterized by the appearance of inflammation and necrosis of the intestinal wall.

It has a high morbidity and mortality rate, associated in an inversely proportional manner to the gestational age and weight, at the time of birth. Therefore, the newborns, with increased risk of involvement, will be those preterm less 32 gestation weeks and/or weighing less than 1500 grams.

Numerous studies have shown that the probiotic's administration in the preterm newborn causes potential benefits on their intestinal microbiota, but, as a result of the heterogeneity of the studies, still remain many unknowns which it is necessary to intervene, such as type of probiotic, intervention's duration and dose administered, among others.

**General objective:** To demonstrate de effectiveness of Lactobacillus Acidophilus and Bifidobacterium Bifidum or Lactobacillus Biphidus administration, as a preventive measure against necrotizing enterocolitis in the preterm newborn.

**Methodology:** A study of quantitative methodology will be conducted by performing a randomized double-blind masked clinical trial. The efficacy of Lactobacillus Acidophilus and Bifidobacterium Bifidum or Lactobacillus Biphidus will be compare against the exclusively breastfeeding, on those premature infants less than 32 weeks of gestation and/or less than 1500 grams.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, preterm newborn, premature, probiotics, Lactobacillus Acidophilus, Bifidobacterium Bifidum, breastfeeding.

## RESUMO

**Introducción:** A enterocolite necrotizante é unha das patoloxías gastrointestinais máis común e grave no prematuro; estreitamente relacionada coa inmaduridade do tracto gastrointestinal e caracterizado pola aparición de inflamación e necroses da parede intestinal. Posúe un elevado índice de morbimortalidade asociado, de maneira inversamente proporcional, á idade xestacional e o peso no momento do nacemento. Por isto, os recentemente nados, con maior risco de afectación, serán aqueles prematuros de menos de 32 semanas de xestación e/ou cun peso inferior a 1500 gramos.

Numerosos estudos demostraron que a administración de probióticos no recentemente nado pretérmino, provoca potenciais beneficios sobre a súa microbiota intestinal, pero, como consecuencia da heteroxeneidade dos estudos, aínda continúan a existir numerosas incógnitas sobre as que é necesario intervir, como o tipo de probiótico, duración da intervención e dose administrada, entre outras.

**Obxectivo xeral:** demostrar a efectividade da administración de *Lactobacillus Acidophilus* e *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, como medida preventiva na enterocolite necrotizante no recentemente nado pretérmino.

**Metodoloxía:** levarase a cabo un estudo con metodoloxía de tipo cuantitativo, mediante o desenvolvemento de un ensaio clínico aleatorio con enmascaramento a dobre cego. Compararase a eficacia da administración de *Lactobacillus Acidophilus* e *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, fronte á alimentación exclusiva con leite de orixe materna, sobre aqueles prematuros de menos de 32 semanas de xestación e/ou menos de 1500 gramos.

**Palabras clave:** enterocolite necrotizante, recentemente nacido pretérmino, prematuro, probióticos, *Bifidobacterium Bifidum* , *Lactobacillus Biphidus*, lactancia materna.

## 1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia gastrointestinal más frecuente en el periodo neonatal <sup>1-6</sup>, que conlleva un elevado coste económico: la hospitalización de estos prematuros se eleva, aproximadamente, unos 15.500 dólares<sup>7</sup>, alcanzando cifras que oscilan entre los quinientos mil y el millón en Estados Unidos (EEUU)<sup>8</sup>.

Esta patología, caracterizada por la aparición de inflamación y necrosis del revestimiento de la pared intestinal, concretamente del íleon terminal<sup>4,9,10</sup>, es una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad del prematuro o recién nacido pretérmino (RNPT), a nivel mundial. Los datos aumentan de manera inversamente proporcional, cuanto menor es la edad gestacional y/o el peso en el momento del nacimiento<sup>9,10</sup>; alcanza valores de hasta un 42% en los RNPT con un peso entre 501-750 gramos<sup>10</sup>, 21% en los casos que requieren tratamiento antibiótico y 20-40% en aquellos que se ven sometidos a intervención quirúrgica<sup>11,12</sup>.

La Sociedad Española de Neonatología (SENeo) refleja que la incidencia de la ECN ha aumentado durante los últimos años, que, actualmente, es de 1-3/1000 recién nacidos vivos, y que afecta entre el 1-7% de los prematuros ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) <sup>9</sup>. Las estadísticas muestran que, del total de los prematuros con un peso inferior a 1500 gramos, desarrollarán ECN el 28% <sup>5</sup>, y que de todos los casos de ECN el 90% serán RNPT <sup>3,13,14</sup>.

En el año 1891, se reporta por primera vez un caso de ECN, pero no es reconocida como patología intestinal hasta finales de la década de los setenta <sup>8</sup>. Aunque la etiología que desencadena la patología no se conoce con exactitud, es bien conocido que tiene un origen multifactorial, estrechamente relacionado con la edad gestacional, la inmadurez del sistema gastrointestinal, y, por ende, con su microbiota, con la excesiva respuesta inflamatoria y las alteraciones del tono microvascular intestinal<sup>1,4,7,9,11,12</sup>.

Moro y Vento,<sup>9</sup> y Narbona et al.<sup>15</sup>, afirman que: “la edad gestacional y el inicio de la sintomatología se relacionan de manera inversamente proporcional, es decir, cuanto más prematuro es el recién nacido, más se retrasa la aparición de los signos y síntomas. De esta manera, el 25% de los cuadros clínicos suceden cuando el prematuro tiene más de treinta días de vida”.

En la mayoría de los casos, el cuadro sintomatológico debuta a las tres o cuatro semanas de vida como una intolerancia digestiva, manifestada en forma de vómitos con restos gástricos y contenido bilioso, distensión abdominal que progresa con la adopción de un tono de piel cetrino, aletargamiento, alteraciones de la regulación de la temperatura y, en muchos casos, con ascitis y presencia de una masa palpable en el cuadrante inferior del abdomen<sup>9,12</sup>.

En el año 1978, Bell y sus colaboradores proponen la primera clasificación, universal, para la ECN, utilizando como evidencia la clínica y los hallazgos radiológicos<sup>10-12</sup>. Posteriormente, en el año 1986, Walsh y Kliegman, revisan y modifican estos criterios, estableciendo subdivisiones A y B para cada estadio de la patología<sup>11</sup>. En base al grado de afectación, se determinará el estadio de desarrollo de la ECN, que condicionará el tipo de tratamiento de elección<sup>9,11</sup>.

ESTADIOS DE LA ECN DE BELL MODIFICADOS POR WALSH-KLIEGMAN					
ESTADIOS	I.Sospecha ECN	IIA.ECN leve	IIB.ECN moderada	IIIA. ECN Severa	IIIB. ECN Severa
<b>SIGNOS SISTÉMICOS</b>	<b>IA:</b> Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia <b>IB:</b> Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	Los mismos que en el Estadio I.	Acidosis leve Trombocitopenia	Apnea Acidosis metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Deterioro rápido Shock
<b>SIGNOS ABDOMINALES</b>	<b>IA:</b> aumento del RG, distensión abdominal leve, sangre oculta en heces <b>IB:</b> sangre fresca por recto	Distensión abdominal marcada. Ausencia de ruidos intestinales. Sangre abundante en heces.	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal, eritema e induración	Distensión abdominal severa. Ausencia de ruidos intestinales Edema de la pared abdominal, equimosis e induración
<b>SIGNOS RADIOLÓGICOS</b>	<b>IA y IB:</b> normal o íleo leve	Íleo Dilatación de las asas intestinales Neumatosis local	Neumatosis extensa Gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafrágico Neumoperitoneo

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la ECN según Walsh y Kliegman<sup>16</sup>.

Para el buen desarrollo y maduración de la barrera intestinal y la prevención de infecciones causadas por agentes patógenos, es de vital importancia que se produzca una buena colonización intestinal desde el momento del nacimiento <sup>17,18</sup>. Aunque algunos estudios barajan la posibilidad de la formación de microbiota intrauterina, ya que, tanto el líquido amniótico, como el meconio no son estériles<sup>2,13</sup>, actualmente el tracto gastrointestinal del ser humano está considerado como un complejo ecosistema, estéril al nacer, que rápidamente es colonizado por decenas de billones de bacterias <sup>2,3,14,16,18</sup>, en función del tipo de parto, la prematuridad, el tipo de lactancia y el uso de antibióticos <sup>2,3,10,15,17,19</sup>.

La microbiota sufre cambios dinámicos durante la infancia, y la colonización ocurre de diferente manera en niños nacidos a término y prematuros <sup>13</sup>, en estos últimos, la adquisición de *Bifidobacterium* se retrasa, el número de especies bacterianas está disminuido, y esto facilita el crecimiento de flora patógena <sup>20</sup>.

El Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENEo <sup>15</sup>, sitúa la lactancia materna como la primera opción de alimentación en todos los recién nacidos, ya que se trata de un alimento muy completo desde un punto de vista nutritivo, inmunológico y microbiológico <sup>2,15,21</sup>. Es una fuente de bacterias beneficiosas, en especial de *Bifidobacterium* <sup>19,20</sup>, que impide la colonización por coliformes <sup>3,22</sup>, fomentando la estimulación y aumento de microorganismos beneficiosos de la microbiota<sup>9</sup>.

La alimentación con leche de origen materno, ya sea de la propia madre del prematuro, o leche donada, reduce la incidencia de esta patología <sup>23</sup>, es la única medida demostrada claramente eficaz, y sin efectos adversos, en la prevención de la ECN. Se ha podido observar un aumento de la incidencia, de entre seis y diez veces, en aquellos lactantes alimentados con leche de fórmula, especialmente en los menores de 30 semanas de gestación <sup>15,21</sup>.

Fleming, Hall y Eaton <sup>2</sup>, señalan la importancia que se atribuye hoy en día a la modulación de esta microbiota mediante alimentos que tienen como

constituyentes probióticos <sup>2,5</sup>. En el año 1965, Lilly y Stilwell, elaboran la primera definición de probiótico, siendo éste, *“cualquier organismo que contribuyese al mantenimiento del equilibrio microbiano intestinal”* <sup>4,8,15</sup>. Durante los años posteriores, se comienza a estudiar la habilidad de los probióticos para colonizar el tracto gastrointestinal, pero la importancia de éstos no es reconocida hasta que, en estas últimas décadas, los resultados obtenidos en Europa y Asia son comparados con los de Estados Unidos en su uso como complemento dietético <sup>8</sup>. Este concepto evoluciona, hasta alcanzar el formulado por la Organización Mundial de la Salud, que manejamos actualmente: *“los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped”* <sup>2,3,13,15</sup>.

Los probióticos actúan aumentando la resistencia de la barrera gastrointestinal ante bacterias y toxinas, modificando la respuesta inflamatoria ante la acción de patógenos y de la mucosa ante IgA, produciendo bactericidas y excluyendo competitivamente posibles patógenos potenciales <sup>4,20</sup>. Las formulaciones más efectivas son las de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, ya que actúan como productores de bacteriocinas con actividad antibacteriana e interventores en la respuesta inflamatoria, secretando factores antiinflamatorios y controlando la apoptosis celular <sup>19</sup>.

El uso de probióticos para la prevención de la ECN y la disminución de su morbimortalidad, ha sido investigado en múltiples ensayos clínicos y analizado en numerosas revisiones sistemáticas y meta-análisis <sup>1-3,15,17,22</sup>, pero a pesar de ello, sigue predominando una actitud reticente ante el establecimiento de una administración rutinaria <sup>18</sup>.

Tanto la Academia Americana de Pediatría (AAP) <sup>2,3</sup>, como el comité de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) <sup>15</sup>, concluyen que existe evidencia sobre el uso de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros, con un peso entre 1000 -1500g <sup>15</sup>, y que, entre los

lactantes menores de cuatro meses, la administración de probióticos *Lactobacillus Acidophilus* y *Lactobacillus Biphidus*, reduce el riesgo de padecer infecciones gastrointestinales <sup>17</sup>. A pesar de ello, se muestran cautelosos en cuanto a términos de eficacia y efectividad, manifiestan que la certidumbre para el establecimiento de acciones protocolarias es insuficiente, y que todavía existen numerosas incógnitas sobre aspectos clave como dosis y duración de la intervención <sup>2,3</sup>, y comparación con la lactancia materna exclusiva, y sus efectos a largo plazo<sup>18</sup>.

Así mismo, la Sociedad Española de Neonatología, concretamente, el Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, considera, en sus últimas recomendaciones, que el uso de probióticos, especialmente *Lactobacillus Acidophilus* y *Lactobacillus Biphidus*, deben tenerse en cuenta en la reducción de ECN en prematuros de <32 semanas y/o <1500 gramos, incluidos los <1000 gramos, todos ellos, siempre, bajo estrecha monitorización <sup>15</sup>.

## 2. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

Para la elección de la bibliografía más relevante, se ha tenido en cuenta tanto el contenido, como la presencia de las siguientes revistas en uno de los cuatro cuartiles de su especialidad:

- ❖ **(15) Narbona Lopez E, Uberos Fernandez J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodriguez Martinez G, Saenz de Pipaon M. Nutrition and Metabolism Group of the Spanish Neonatology Society: recommendations and evidence for dietary supplementation with probiotics in very low birth weight infants. An Pediatr (Barc) 2014 Dec;81(6): 397.e1-397.e8.**

Artículo de revisión, publicado en nuestro país, que establece recomendaciones, basadas en la evidencia, para la orientación de los profesionales sanitarios en la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de bajo peso.

- ❖ **(10) Sawh S, Deshpande S, Jansen S, Reynaert C, Jones P. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. PeerJ 2016;4: e2429-e2429.**

Revisión sistemática y meta-análisis que recoge datos epidemiológicos actuales, así como la historia de la clasificación de Bell y la importancia de una buena colonización gastrointestinal.

- ❖ **(2) Fleming P, Hall N, Eaton S. Probiotics and necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int 2015;31(12):1111-1118.**

Artículo de revisión que se centra en la explicación de la etiopatogenia y en la importancia de la modulación de la microbiota intestinal mediante la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium*, pese a la actitud, todavía cautelosa, de la Academia Americana de Pediatría.

- ❖ **(28) Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, Buhrer C. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. Acta Paediatr 2016 Mar;105(3):255-259.**

Ensayo clínico reciente, cuyo grupo de intervención es sometido a la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium*, mediante la utilización del preparado probiótico que se estudiará en este proyecto.

- ❖ **(19) Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 2017 02;41(1):41-51.**

Revisión actual de ensayos clínicos y estudios de cohortes, centrados en la formulación de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium*, con el preparado probiótico que se estudiará en este proyecto, como medida preventiva más eficaz ante la ECN.

- ❖ **(3) Anderson S. Probiotics for preterm infants: A premature or overdue necrotizing enterocolitis prevention strategy? Neonatal Netw 2015;34(2):83-101.**

Revisión en la que se resalta la importancia de la lactancia materna como primera medida alimentaria en recién nacidos con bajo peso, al tratarse de la única medida demostrada claramente eficaz en la prevención de la ECN.

- ❖ **(1) Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Neonatology 2016;109(2):105-112.**

Revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales, que plantea la administración profiláctica de probióticos en RNPT. Este estudio concluye con la confirmación de la eficacia de la intervención, pero plantea cuestiones en cuanto a duración, dosis, etc... que todavía deben ser respondidas.

### **3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

La implicación del personal enfermero es imprescindible en cualquier proceso de atención en el cuidado del neonato. El papel de la enfermería ha ido desarrollándose y cobrando importancia en el campo de la detección de la ECN a medida que ha aumentado la prevalencia de esta patología, y con ella, la necesidad de desarrollar cuidados específicos centrados, sobre todo, en la nutrición y el soporte vital del recién nacido.

El enfermero/a será la primera persona que observe los síntomas iniciales del prematuro con enterocolitis necrotizante, he ahí la importancia de llevar a cabo una valoración enfermera integral, gracias a la cual se podrá establecer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento más apropiado para éste.

Actualmente continúan existiendo numerosos interrogantes sobre la etiopatogenia de la ECN, así como sobre la dosis y duración adecuadas del tratamiento con probióticos, eficacia, efectividad, etc... Establecer acciones protocolarias para su prevención puede resultar dificultoso, pero incidir en la observación de la clínica y sobre las medidas preventivas, simples y de bajo coste, que conocemos en la actualidad, puede ser un buen comienzo para resolver uno de los grandes retos de la neonatología.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

El objetivo general de este proyecto de investigación será demostrar la efectividad de la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* o *Lactobacillus Biphidus*, como medida preventiva ante la enterocolitis necrotizante en el recién nacido pretérmino.

### 4.2 Objetivos específicos

En esta propuesta de estudio se plantea el cumplimiento de los siguientes objetivos específicos:

- Ofrecer niveles de evidencia y recomendación para la práctica clínica, orientados hacia una futura protocolización sobre la administración de probióticos.
- Reafirmar el uso de la lactancia materna como medida preventiva eficaz.
- Promover el uso del banco de leche materna de Santiago de Compostela.
- Tratar de disminuir e intentar conocer las principales repercusiones de la enterocolitis necrotizante tras haber sido, el recién nacido, tratado con probióticos.
- Contribuir a la formación y sensibilización del personal de enfermería sobre su papel clave en la detección precoz de la enterocolitis.

## 5. HIPÓTESIS

La elaboración de este proyecto de investigación parte de la base, respaldada por la literatura de origen científico estudiada, sobre la efectividad de la administración probióticos como medida preventiva ante el desarrollo de la ECN en el recién nacido pretérmino.

- **Hipótesis nula:** la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* no logra reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante en comparación con la alimentación con lactancia materna exclusiva.
- **Hipótesis alternativa:** la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum*, logra reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante frente a la alimentación con lactancia materna exclusiva.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Diseño del estudio

Con el propósito de alcanzar los objetivos planteados, y dar respuesta a las hipótesis propuestas en el apartado anterior, este proyecto se realizará mediante la aplicación de metodología de tipo cuantitativo.

Fernández-Lasquetty <sup>24</sup> expone que, la investigación cuantitativa es un tipo de investigación útil para describir nuevas situaciones, estudiar las relaciones entre ideas y conceptos, y como en este caso, para determinar la eficacia de determinados tratamientos o intervenciones.

Se propone el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado, con un enmascaramiento a doble ciego, por estar considerado este como el mejor diseño disponible para la evaluación de la eficacia de una intervención, ya que permite la formación de grupos comparables, proporciona mayor evidencia y de calidad y un control más amplio sobre el factor de estudio <sup>24</sup>

Se planteará la creación de dos grupos:

- Grupo control: cuyos participantes serán alimentados, de manera exclusiva, con leche de origen materno,
- Grupo de intervención: cuyos participantes serán alimentados con leche de origen materno y sometidos a la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum*.

## 6.2 Búsqueda bibliográfica

Para la confección de este proyecto de investigación, se elaboró una búsqueda bibliográfica, desde marzo de 2017, hasta el 31 de mayo del mismo año, en las principales bases de datos biomédicas, representada, de manera gráfica y resumida, en el (ANEXO 1).

Se utilizaron palabras claves como “Enterocolitis necrotizante”, “probióticos”, “flora intestinal”, “microbiota”, “necrotizing enterocolitis”, “Very Low Birth Weight” y “breast milk” y los siguientes términos MeSH: “necrotizing enterocolitis”, “probiotics” y “human milk”.

Las búsquedas se han realizado en inglés en PubMed, Cinahl, Scopus, Web of Science (WOS) y Cochrane, y en castellano en Dialnet; todas ellas mediante la utilización de operadores booleanos.

## 6.3 Ámbito de estudio

El estudio se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF) y en la del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

El CHUF pertenece a la Xerencia de Xestión Integrada (XXI) de Ferrol (ANEXO 2), la cual, según datos del año 2015, ofrecía cobertura sanitaria para un total de 196.203 personas<sup>25</sup>. Estaría constituida por:

- 3 Hospitales
- 1 Centro de Especialidades
- 22 Centros de Salud

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

- 6 Consultorios
- 8 Puntos de Atención Continuada

El CHUAC pertenece a la XXI de A Coruña (ANEXO 2), la cual, según datos del año 2015, ofrecía cobertura sanitaria para un total de 547.328 personas<sup>26</sup>. También estaría constituida por:

- 5 Hospitales
- 3 Centro de Especialidades
- 56 Centros de Salud
- 13 Consultorios
- 13 Puntos de Atención Continuada

#### 6.4 Población de estudio

Los participantes de este estudio serán recién nacidos pretérmino o prematuros en el CHUF y en el CHUAC, con una edad gestacional comprendida entre la vigésimo quinta y la trigésimo segunda semana de gestación.

#### 6.5 Selección de participantes

Para la selección de participantes que formarán parte de este estudio, se han establecido los siguientes criterios de inclusión, exclusión y retirada:

##### **Criterios de inclusión**

- Edad gestacional <32 semanas o peso <1500g
- Recién nacido sin malformaciones o patologías congénitas, más allá de las estrechamente ligadas a la prematuridad.
- Gestación controlada con ecografías dentro de la normalidad.
- Alimentación con leche de origen materno de manera exclusiva.
- Aceptación y firma del consentimiento informado por el padre, madre y/o tutor legal.

### **Criterios de exclusión**

- En caso de leche de origen materno insuficiente, y necesidad de suplementación, rechazo de la procedente del banco de leche materna de Santiago de Compostela por parte del padre, madre y/o tutor legal.
- No entendimiento del estudio por parte del padre, madre y/o tutor legal, a pesar de haber firmado el consentimiento informado.

### **Criterios de retirada**

- Inicio de la sintomatología de enterocolitis necrotizante, perteneciente al estadio IIA de los criterios de clasificación de Bell modificados.
- Manifestación, por parte de padres, madres y/o tutores legales del recién nacido, del deseo de abandonar el estudio.

## **6.6 Estimación del tamaño muestral**

Según datos del año 2015, en el Área Sanitaria de Ferrol, se produjeron 1.060 partos, de los cuales, cumplen los criterios de inclusión establecidos 9 RNPT. En el Área Sanitaria de A Coruña, fueron un total de 2.642, de los cuales cumplen los criterios de inclusión 89 RNPT. Por ello, teniendo en cuenta que la población que cumple los criterios de inclusión para la realización de este estudio son 98 prematuros, realizado con una seguridad del 95% y una precisión del 3%, se procederá al cálculo del tamaño muestral, aplicando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

- N = Tamaño muestral = 90
- N = Población total = 98
- $Z_a^2 = 1.96^2$  (ya que la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada = 50% = 0.5
- q = 1 – p= 1-0.5 = 0.5
- d = precisión=3%=3

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

El tamaño muestral obtenido, con una seguridad del 95%, y una precisión del 3%, es 90.

Se asumirá un posible porcentaje de pérdidas, a lo largo del desarrollo del estudio, del 15%, como consecuencia del desarrollo de la sintomatología de enterocolitis necrotizante, perteneciente al estadio IIA de los criterios de clasificación de Bell modificados y el abandono del estudio. Se calculará de nuevo el tamaño muestral ajustado a las pérdidas con la siguiente fórmula:

$$n_a = n \times (1/1-R)$$

- $n_a$  = número de sujetos ajustado = 106
- $n$  = número de sujetos teórico (sin pérdidas) = 90
- $R$  = proporción esperada de pérdidas (15%) = 0.15

El tamaño muestral final, ajustado a las pérdidas, establecido para la realización de este estudio, será 106<sup>27</sup>.

La estrategia de muestro utilizada se corresponde con una estrategia no probabilística, de tipo consecutivo, ya que se irá incluyendo en el estudio a aquellos prematuros, que, tras el nacimiento, cumplan los criterios de inclusión propuestos.

## 6.7 Periodo de estudio

Para que el estudio de comienzo, se necesitará la aprobación del Comité Autonómico de Ética en la Investigación de Galicia (CAEIG) (ANEXO 3).

En cuanto se haya obtenido el visto bueno del CAEIG, y se haya nombrado al investigador principal, se mandará un correo electrónico al CHUF y al CHUAC, dirigido a la atención de los supervisores y trabajadores de ambas UCIP, en el que se expondrá el objetivo del estudio, todo el procedimiento a desarrollar con detalle, y se pedirá la fijación de una fecha para realizar una reunión presencial con todos aquellos trabajadores, tanto enfermeros, como médicos, que estén dispuestos a colaborar, de manera altruista, en este estudio.

Posteriormente, tras la aceptación de los profesionales de la unidad para el desarrollo de este proyecto de investigación, se llevará a cabo el periodo de reclutamiento de participantes, donde, el investigador principal, al igual que sus posibles colaboradores, tras haber firmado el documento de compromiso (ANEXO 4 y ANEXO 5) y haber comprobado el cumplimiento de los criterios de inclusión de los sujetos, planteará las características del estudio y los objetivos de éste, mediante la Hoja de Información (ANEXO 6), a padres, madres y/o tutores legales de los recién nacidos. Esta hoja será entregada por el supervisor/a de cada UCIP, a medida que se vayan sumando participantes al estudio, y, tras la aceptación de participación de los representantes legales del menor, se les proporcionará el consentimiento informado (ANEXO 7) para su posterior firma.

Se calcula que el estudio tendrá una duración media estimada de 24 meses, pudiendo alargarse hasta alcanzar el tamaño muestral requerido.

### **6.8 Proceso de aleatorización**

Los recién nacidos pertenecientes al CHUF y CHUAC, cumplidores de los criterios de inclusión, que no cumplan los criterios de exclusión y, cuyos padres, madres y/o tutores legales manifiesten comprender el estudio, y hayan firmado el consentimiento informado, serán sometidos al proceso de aleatorización, siendo asignados al grupo de control o al grupo de intervención.

Para ello, se aplicará un esquema de asignación 1:1, se establecerán los dos grupos de tratamiento para su reparto aleatorio simple mediante la utilización del programa Epidat 4.2, desarrollado por la “Dirección Xeral de Innovación e Xestión de Saúde Pública da Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia”.

Tras llevar a cabo el registro en la página de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia, el programa se podrá obtener en la siguiente dirección web:

<https://extranet.sergas.es/epiwb/EPIWB/DescargaEpidat.aspx?IdPaxina=62715&idv=4&lng=es>

### 6.9 Procedimiento de enmascaramiento

Para disminuir al mínimo el riesgo de sesgos, se llevará a cabo un enmascaramiento a doble ciego, donde ni el investigador, ni, en este caso, los padres, madres y/o tutores legales de los recién nacidos, serán conocedores del tratamiento administrado a cada uno de ellos <sup>24</sup>.

### 6.10 Descripción de las variables de estudio

#### Variables sociodemográficas

- Edad gestacional: expresada en “semanas + días de gestación”.
- Sexo del recién nacido.

#### Variables de la intervención recibida

- Fecha de inicio de la intervención
- Tipo de intervención:
  - o Lactancia materna exclusiva.
  - o Lactancia materna exclusiva y administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium*.
- Utilización de leche de origen materno del banco de leche de Santiago de Compostela.

#### Variables de desarrollo de la patología

- Fecha de aparición de los primeros síntomas.
- Estadío de desarrollo que alcanza
- Fecha de diagnóstico.

## 6.11 Descripción de la intervención

### Profesionales

La propuesta de investigación planteada, será llevada a cabo, de manera desinteresada, por el personal enfermero de la UCIP del CHUF y el CHUAC, en colaboración con los profesionales médicos. El personal de la unidad, será dividido en dos grupos, uno se encargará de los participantes asignados al grupo de control, y otro al grupo sobre el que se va a llevar a cabo la intervención con probióticos.

Los componentes de ambos grupos evitarán comentar los progresos conseguidos en cada uno de ellos para evitar interferir en el desarrollo normal del estudio.

### Participantes

Los RNPT, que cumplan los criterios de inclusión, no cumplan los de exclusión, cuyos padres, madres y/o tutores legales hayan leído, aceptado y firmado el consentimiento informado del estudio, serán asignados de manera aleatoria a uno de los dos grupos establecidos:

- Grupo control: a los recién nacidos asignados a este grupo, se les alimentará con leche de origen materno, única y exclusivamente.
- Grupo de intervención: a los recién nacidos asignados a este grupo, se les alimentará con leche materna y se les administrará un preparado de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium*, siguiendo las recomendaciones que se recogen en la bibliografía.

### Procedimiento

#### ➤ Grupo control

La lactancia materna está considerada como uno de los métodos más efectivos para el desarrollo de la flora bacteriana intestinal del recién nacido, por ello, la intervención dirigida al grupo de control, será la

alimentación con leche de origen materno y la observación de la clínica, por si fuese necesario la detección precoz de la patología.

Esta leche de origen materno podrá ser suministrada gracias al Banco de Leche Materna del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), banco de referencia para las provincias de A Coruña y Lugo. Gracias a este, se dispondrá de leche materna en cualquier momento, para iniciar la alimentación de todos los niños prematuros cuyas madres no puedan darles su propia leche.

Los RNPT que todavía no posean una buena sincronización entre los reflejos de succión y deglución, serán alimentados mediante la utilización de una sonda nasogástrica y una jeringa de 10-20cc de volumen, en base a la toma que tenga cada prematuro.

➤ Grupo de intervención

La Dra. Ángela Hoyos, referente en el estudio de la ECN y la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium* o *Lactobacillus Biphidus* para su prevención, propone, en su último estudio, la efectividad del único preparado probiótico comercializado en nuestro país: Infloran cápsulas del Laboratorio farmacéutico SIT<sup>19</sup>. Cada caja de Infloran, se presenta en 20 cápsulas de 250mg, con una concentración de  $1 \times 10^9$  CFU de *Bifidobacterium* o *Lactobacillus Biphidus* y  $1 \times 10^9$  CFU de *Lactobacillus Acidophilus*. Por ello, los recién nacidos pertenecientes al grupo de intervención, serán sometidos a la administración de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium* o *Lactobacillus Biphidus*, con el apoyo de la bibliografía existente, en concentraciones de  $1 \times 10^9$  CFU<sup>28</sup>.

La concentración de elección es el equivalente a una cápsula del producto. Se administrará, gracias a la utilización de una báscula de alta precisión, en prematuros nacidos entre la semana vigésimo octava y la trigésimo segunda, media cápsula cada doce horas, diluida en la toma de las 9:00 horas y 21:00 horas; para los menores de veintiocho semanas de

gestación, la dosis de elección será media cápsula diaria, siguiendo el mismo procedimiento.

La intervención durará entre 21 y 28 días consecutivos, se iniciará en las primeras 24 horas de vida, o en cuanto el recién nacido pueda ser alimentado vía orofaríngea. Si, por el contrario, estuviese siendo tratado con antibióticos, se iniciará el mismo día que estos se suspendan.

Para permitir el desarrollo del enmascaramiento a doble ciego, propuesto para este estudio, la dilución será llevada a cabo por el personal enfermero responsable, que añadirá la dosis de probiótico pautada, evitando de esta manera, que tanto el investigador principal, como los padres, madres y/o tutores legales de los menores, sepan en que grupo se encuentra cada recién nacido.

### **6.12 Medición de la eficacia**

La eficacia de este estudio se medirá en términos de cumplimiento de los objetivos generales y específicos planteados.

### **6.13 Recogida de datos**

El proceso de recogida de datos, se llevará a cabo mediante la utilización de un cuaderno de recogida de datos (CRD), donde se recogerán única, y exclusivamente, los datos indispensables: constantes vitales, sueroterapia y medicación, diuresis, presencia o no de sintomatología característica de la patología, ingesta (volumen y número de tomas). De esta manera, se pretende garantizar su calidad y precisión.

Este proceso estará guiado por el investigador principal, en colaboración, si los hubiese, con los investigadores colaboradores, siempre con la ayuda de enfermeros/as de la unidad, que, de manera desinteresada, se hayan ofrecido para colaborar en el estudio.

El anonimato de los participantes se respetará en todo momento mediante la codificación de los datos personales de estos en el CRD.

#### 6.14 Análisis estadístico

El estudio descriptivo de las variables recogidas en esta investigación, se llevará a cabo gracias al programa estadístico SPSS Statics.

Las variables cuantitativas se expresarán como media  $\pm$  desviación típica y las variables cualitativas lo harán como frecuencia y porcentajes, atendiendo, todas ellas, a un intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre variables cualitativas, se utilizará el Test Chi-Cuadrado o de Fisher. La comparación de medias, tras la comprobación de la normalidad con el Test de Kolmogorow-Smirnov, se realizará mediante la aplicación del Test T-Student o U de Mann Whitney, según proceda.

La correlación entre variables cuantitativas será estudiada con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

Con la intención de determinar que variables se asocian independientemente a los eventos de interés, se realizará un análisis multivalente mediante regresión logística o lineal múltiple.

#### 6.15 Seguridad y efectos adversos

La seguridad es una de las cuestiones más importantes a la hora de elaborar un estudio, pero, en este caso, se deberá tener en cuenta que la evidencia muestra que la administración de estos probióticos en el RNPT es segura <sup>19</sup>, ya que, tanto *Lactobacillus*, como *Bifidobacterium*, son especies bacterianas que se encuentran formando parte de la microbiota del individuo sano <sup>15</sup>.

Por ello, no se espera la aparición de efectos adversos tras la administración de dichos probióticos.

## 7. LIMITACIONES

Los resultados que se obtengan en este estudio, deben entenderse dentro del marco conceptual en el que se ha realizado, analizándose la similitud de contextos y participantes, con el objetivo de minimizar la aparición de sesgos, siendo los principales:

- **Sesgo de selección:** derivado de la selección de participantes y supervivencia de los mismos, determinado por los criterios de inclusión y exclusión. Para disminuir esta posibilidad de sesgo, se establecerá un tamaño muestral apropiado y se compararán los resultados obtenidos en este estudio, con aquellos similares de otras comunidades autónomas y/o países.
- **Sesgo de información:** consecuencia de los errores cometidos durante la obtención de datos, por ello, para evitarlo, se utilizarán procedimientos estandarizados y un cuaderno de recogida de datos preciso y de calidad.
- **Sesgo de confusión:** deriva de la presencia de variables o factores que al inicio del estudio no se consideran, pero que poseen la capacidad de modificar los datos. Para evitar que esto suceda, se aplicará un análisis de regresión múltiple que incluirá todas las variables que puedan generar interés.

## **8. APORTACIONES DEL ESTUDIO**

La aplicabilidad de este estudio residirá en la aportación de nuevos conocimientos sobre la prevención y desarrollo de la enterocolitis necrotizante en grandes prematuros, en la determinación de una medida preventiva eficaz.

La intención final de estudio será, además del cumplimiento de los objetivos propuestos, que, tanto el personal de enfermería, como cualquier otro, sea capaz de prevenir, detectar a tiempo e intervenir ante este tipo de patología.

## 9. PLAN DE TRABAJO: CRONOGRAMA

El estudio se desarrollará en el plazo de 24 meses, durante los cuales se llevarán a cabo distintas actividades que se organizarán según fecha de inicio y fin mediante el cronograma, orientativo, que se muestra a continuación:

MESES DE ESTUDIO																									
ACTIVIDADES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Revisión bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Diseño del estudio		■	■	■																					
Presentación del estudio al Comité de Ética (CAEIC)					■	■																			
Reclutamiento de participantes							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
Entrega y firma de consentimiento informado							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■								
Recogida de datos							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Análisis estadístico												■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Elaboración y redacción de conclusiones																		■	■	■	■	■			
Publicación y difusión de resultados																							■	■	■

Tabla 2. Cronograma del desarrollo del estudio.

Se deberá tener en cuenta que el tiempo de desarrollo del estudio podría alargarse hasta conseguir el tamaño muestral deseado.

## 10. ASPECTOS ÉTICOS

En primer lugar, se solicitará la aprobación del estudio por parte del CAEIG, para que, una vez obtenida, se pueda comenzar con el proyecto.

En la elaboración de este estudio, tanto el investigador principal, como sus posibles colaboradores, se comprometerán con el cumplimiento de la Ley 14/2007 del 3 de Julio, de “Investigación Biomédica”, reguladora de la protección de los derechos de los seres humanos sometidos a investigación <sup>29</sup>, así como del Código Deontológico Enfermero de nuestro país <sup>30</sup>, y los principios éticos fundamentales regidos por los siguientes documentos:

- **Código Núremberg** (1949) <sup>31</sup>: código internacional de ética médica, que recoge los principios que rigen la experimentación con seres humanos.
- **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial** (Última revisión en 2013) <sup>32</sup>: *“Principios éticos para la investigación médica en seres humanos”*.
- **Informe Belmont** (1979) <sup>33</sup>: *“Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación”*. En este documento se recogen los principios de mayor relevancia para la investigación con seres humanos:
  - o Principio de Respeto a las personas
  - o Principio de Beneficencia
  - o Principio de Justicia
- **Normativa del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la OMS** (Última revisión en 2002) <sup>34</sup>: *“Pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos”*.
- **Convención de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa** (Última revisión en 2003) <sup>35</sup>: *“Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y Medicina”*

La confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes en el estudio estará sujeta al cumplimiento de la Ley 15/1999 del 13 de diciembre, de “Protección de datos de carácter personal” y el Real Decreto 1720/2007 del 21 de Diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la misma <sup>36</sup>, la Ley 41/2002 del 14 de noviembre, “Reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” <sup>37</sup> y de la Ley 3/2001, del 28 de mayo, “Reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes” <sup>38</sup>.

## **11. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

El objetivo final de una investigación en el ámbito de las ciencias de la salud y, por ende, de esta, será poner en conocimiento de profesionales del campo de la enfermería, y la medicina, los resultados obtenidos, intentando alcanzar un amplio nivel de divulgación. Para ello, se utilizarán principalmente dos medios de difusión: la publicación del estudio en revistas científicas reconocidas, tanto a nivel nacional como internacional, así como, la exposición de dichos resultados en congresos que puedan estar relacionados con el estudio realizado.

Para la elección de revistas, y con la intención de que la difusión sea lo más amplia posible, se seleccionarán aquellas de interés pediátrico. Se consultará la base de datos ISI Web of Knowledge, donde, se utilizará aplicación, Journal Citation Reports (JCR) <sup>39</sup>, y la base de datos Scimago Journal & Country Rank (SJR) <sup>40</sup>, que indicará la asiduidad con la que los artículos de dichas revistas son citados.

	REVISTA	F.I. SJR	F.I. JCR
INTERNACIONAL	Pediatrics	3.226	5.196
	JAMA Pediatrics	1.849	9.528
	Neonatology	1.442	2.754
	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	1.227	2.400
NACIONAL	Anales de pediatría	0.209	0.773
	Acta pediátrica	0.196	1.647

Tabla 3. Revistas nacionales e internacionales con su respectivo FI <sup>39,40</sup>.

La asistencia a congresos tiene como objetivo la exposición del tema de estudio mediante charlas, coloquios o conferencias. Para ello, se propondrá la asistencia a:

- Congreso anual de la Asociación Española de Pediatría (AEP).
- Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal y Congreso de Enfermería Neonatal, promovido por la Sociedad Española de Enfermería Neonatal (SEEN).
- Annual meeting of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC).

## 12. MEMORIA ECONÓMICA

Para la realización de este estudio, se ha llevado a cabo un cálculo estimado de los gastos correspondientes a recursos humanos, materiales y de asistencia a congresos, que se muestran en las siguientes tablas:

RECURSOS HUMANOS			
	CANTIDAD	COSTE UNIDAD(€)	TOTAL(€)
Investigador	1	0	0
Personal enfermero	25	Colaborador (0)	0
Personal médico	10	Colaborador (0)	0
Asesor estadístico	1	Colaborador (0)	0

<b>RECURSOS MATERIALES</b>			
	<b>CANTIDAD</b>	<b>COSTE UNIDAD(€)</b>	<b>TOTAL(€)</b>
<b>Material fungible</b>			
Folios (Paquete de 500U)	6	3.90	23,40
Carpetas archivadoras	24	3	72
Bolígrafos (Paquete de 50U)	2	12	24
Lápices (Paquete de 36U )	1	9.50	9.50
Subrayadores (Paquete 10U)	5	6.5	32.5
Tinta de impresora	<b>5</b>	20	100
Material hospitalario para alimentación (biberones, tetinas, sistemas sacaleche)	-	-	4000
SNG prematuros	<b>250</b>	9.50	2375
Jeringas de 10cc (Caja 100U)	<b>6</b>	9.50	57
Jeringas de 20cc (Caja 100U)	<b>6</b>	16	96
Preparado probiótico (Infloran)	<b>160</b>	8	1280
Desplazamiento (0.31 €/Km)	<b>288x3.1</b>	0.31	276.80
<b>Material Inventariable</b>			
Ordenador portátil gama media	1	500	500
Impresora multifunción	1	75	75
Memoria externa (USB)	2	15	30
Báscula de alta precisión	1	35	35
Calienta biberones	-	-	0
Sacaleche	-	-	0
<b>Servicios</b>			
Esterilización de biberonería	-	-	0
Esterilización de sistemas sacaleche	-	-	0
Telefonía móvil	24	10	240
Internet	-	-	0
			<b>COSTE TOTAL: 9226.50€</b>

**Tabla 4. Estimación de gastos materiales y de servicios.**

ASISTENCIA A CONGRESOS					
	INSCRIPCIÓN	DESPLAZAMIENTO	ESTANCIA	DIETAS	TOTAL(€)
Congreso anual de la AEP	440	100	150	100	790
Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal y Congreso de Enfermería Neonatal	350	100	150	100	700
Annual meeting of the ESPNIC	260	200	200	120	780
					<b>COSTE TOTAL:2270€</b>

Tabla 5. Previsión presupuestaria de asistencia congresos de interés.

### 13. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Para la obtención de financiación en la realización de este estudio, se pedirán las siguientes ayudas, tanto a nivel regional, como nacional y de índole público y privado:

- Beca de Investigación en ciencias de la salud de la Diputación de A Coruña: ayuda destinada a titulados universitarios, residentes en la provincia de A Coruña, que proporcionaría una ayuda económica de hasta 8000€.
- Ayuda de Acción Estratégica de Salud del Instituto de Salud Carlos III: ayuda destinada a proyectos de investigación; tiene como objetivo principal fomentar la salud y el bienestar, así como el desarrollo de aspectos preventivos, diagnósticos, curativos, rehabilitadores o paliativos de la enfermedad.
- Ayuda a la investigación de la fundación Ignacio H. Larramendi, de MAPFRE: destinada a proyectos de investigación que tienen como objetivo la promoción de la salud, que abarca tanto el ámbito académico como profesional y de la cual se podría obtener una ayuda económica de hasta 48000€.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology* 2016;109(2):105-112.
2. Fleming P, Hall N, Eaton S. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2015;31(12):1111-1118.
3. Anderson S. Probiotics for Preterm Infants: A Premature or Overdue Necrotizing Enterocolitis Prevention Strategy? *Neonatal Netw* 2015;34(2):83-101.
4. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sa FP, Rullo VE, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2013 Jan-Feb;89(1):18-24.
5. Chang H, Chen J, Chang J, Lin H, Lin C, Peng C, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12(2): e0171579-e0171579.
6. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazici E, Beken S, Zenciroğlu A, et al. The pro-pre-save study: Effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015;166(3):545-551.
7. Parker R. Probiotic guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care* 2014 Apr;14(2):88-95.
8. Panigrahi P. Probiotics and prebiotics in neonatal necrotizing enterocolitis: New opportunities for translational research. *Pathophysiology* 2014;21(1):35-46.
9. Vento M, Moro M. *De guardia en neonatología*. 3ª ed. Madrid. Panamericana; 2012.
10. Sawh S, Deshpande S, Jansen S, Reynaert C, Jones P. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2016;4: e2429-e2429.

11. Gephart SM, Fleiner M, Kijewski A. The ConNEction Between Abdominal Signs and Necrotizing Enterocolitis in Infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care* 2017 Feb;17(1):53-64.
12. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015 Aug;50(8):1405-1412.
13. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari M, Di Mauro A, Fantini M, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015;41(1):89-89.
14. Demestre X, Raspall F. Enterocolitis necrosante. En: Servicio de Pediatría y Neonatología SCIAS. Hospital de Barcelona. Grup Assistència. Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neonatología. Barcelona: 2008, p.405-410
15. Narbona Lopez E, Uberos Fernandez J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodriguez Martinez G, Saenz de Pipaon M. Nutrition and Metabolism Group of the Spanish Neonatology Society: recommendations and evidence for dietary supplementation with probiotics in very low birth weight infants. *An Pediatr (Barc)* 2014 Dec;81(6): 397.e1-397.e8.
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179-201
17. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016 Feb;30(1):39-48.
18. de Dios JG, Muñoz MG. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; to NEC or not to NEC?, ésta es la pregunta. *Nutr Hosp* 2013;28(6):2115-2123.
19. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017 02;41(1):41-51.
20. Chen C-, Allan Walker W. Probiotics and the mechanism of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2013;22(2):94-100.

21. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, Lawrence RA, Gould JB, Lee HC. Impact of donor milk availability on breast milk use and necrotizing enterocolitis rates. *Pediatrics* 2016;137(3).
22. Mihatsch W, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31(1):6-15.
23. Kelley L. Increasing the consumption of breast milk in low-birth-weight infants: can it have an impact on necrotizing enterocolitis? *Adv Neonatal Care* 2012 Oct;12(5):267-272.
24. Fernández-Lasquetty B. *Introducción a la investigación en enfermería*. Madrid: Difusión Avances Enfermería; 2013.
25. Servizo Galego de Saúde. Xerencia de Xestión Integrada de Ferrol Memoria 2015. Ferrol: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2015. Disponible en:  
[https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/xerencia\\_de\\_xestion\\_integrada\\_de\\_ferrol\\_memoria\\_2015\\_2\\_-\\_copia.pdf](https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/xerencia_de_xestion_integrada_de_ferrol_memoria_2015_2_-_copia.pdf)
26. Servizo Galego de Saúde. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña Memoria 2015. A Coruña: Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade; 2015. Disponible en:  
<http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Memorias/Memoria%20XXIAC%202015.pdf>
27. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria* 1996; 3: 138-141 (Actualizado el 1/12/2010). Disponible en:  
<https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp#tama%C3%B1o>
28. Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, Buhrer C. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr* 2016 Mar;105(3):255-259.
29. Investigación Biomédica. Ley 14/2007 del 3 de julio. Boletín Oficial del Estado, nº159, (04-07-2007).

30. Código Deontológico de la Enfermería Española: resolución nº 32/89. Consejo General de Enfermería; 2003.
31. Tribunal Internacional de Nuremberg. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. 1947
32. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, (10-2013).
33. Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. El informe Belmont: principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos en investigación. (16-04-2003).
34. Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Red de Comités de Ética de Universidades y Organismos públicos de investigación; 2002.
35. Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina del 4 de abril de 1997. Boletín Oficial del Estado, nº 251, (20-10-99)
36. Protección de Datos de Carácter Personal. Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre Boletín Oficial del Estado, nº 298, (14-12-1999).
37. Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41/2002 del 14 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, nº274, (15-11-2002)
38. Reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Ley 3/2001 del 28 de mayo. Boletín Oficial del Estado, nº158, (03-07-2001).

- 39.** In Cites Journal Citation Reports [Internet]. error-incites-thomsonreuters-com.accedys.udc.es. [acceso el 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://error-incites-thomsonreuters-com.accedys.udc.es/error/Error?DestApp=IC2JCR&Alias=IC2&Domain=.thomsonreuters.com&Src=IP&Params=DestApp%3DIC2JCR&RouterURL=https%3A%2F%2Flogin.incites.thomsonreuters.com%2F&Error=PErrror>
- 40.** Scimago Journal & Country Rank [Internet]. Scimagojr.com. [acceso el 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.scimagojr>

## ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Base de Datos	Estrategia de búsqueda	Limitaciones	Resultados totales	Revisiones sistemáticas	Bibliografía analizada	Referencias bibliográficas utilizadas
PUBMED	("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh] AND "Probiotics"[Mesh] )	Fecha de publicación: últimos 5 años (2012-2017) Idioma: Inglés y Castellano	119	23	28	1,2,3,4,5,7,11 12,13,15,17,22 23,28
	("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh] AND "Milk, Human"[Mesh])	Fecha de publicación: últimos 5 años (2012-2017) Idioma: Inglés y Castellano	95	10		
	Necrotizing enterocolitis AND Very low birth weight AND Microbiota	Fecha de publicación: últimos 5 años (2012-2017) Idioma: Inglés y Castellano	15	1		
CINAHL	(MH "Enterocolitis, Necrotizing") AND (MH "probiotics")	Fecha de publicación: enero 2012-2017 Idioma: inglés Excluir registros MEDLINE	24	4	10	19
	(MH "Enterocolitis, Necrotizing") AND breast milk	Fecha de publicación: enero 2012-2017 Idioma: inglés Excluir registros MEDLINE	4	-		
COCHRANE	Mesh descriptors: [Necrotizing enterocolitis] AND [probiotics]	Fecha de publicación: 2010-2017 Términos en título/resumen	7	-	2	-
	Mesh descriptors: [Necrotizing enterocolitis] AND [Milk, human]	Fecha de publicación: 2010-2017 Términos en título/resumen	6	-		

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

Carolina Quiza Vázquez

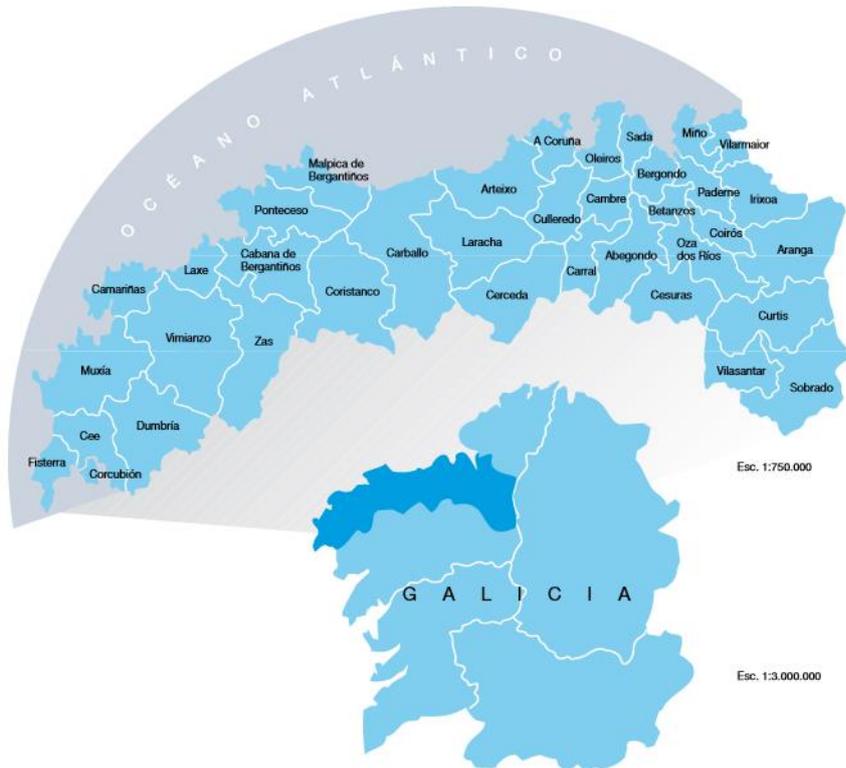
WEB OF SCIENCE	Necrotizing enterocolitis AND Probiotics	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: inglés y castellano Términos en el Título	58		3	10
	Necrotizing enterocolitis AND Breast milk	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: inglés y castellano Términos en el Título	7			
SCOPUS	Necrotizing enterocolitis AND probiotics	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: inglés y Castellano Términos en el Título	50		14	6,8,20,21
	Necrotizing enterocolitis AND Breast milk	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: inglés y Castellano Términos en el Título	4			
DIALNET	Enterocolitis necrotizante	Fecha de publicación: 2010-2017	18		2	18
	Lactancia materna AND flora intestinal	Sin restricciones	1			

## ANEXO 2. ILUSTRACIONES DE LA “XERENCIA DE XESTIÓN INTEGRADA DE FERROL Y A CORUÑA”

Ilustración 1. Xerencia de Xestión Integrada de Ferrol <sup>25</sup>.



Ilustración 2. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña <sup>26</sup>.



Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

Carolina Quiza Vázquez

## ANEXO 3. CARTA DE PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN A LA RED DE COMITÉS DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE GALICIA



Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia  
Secretaría técnica  
Edificio Administrativo de San Lázaro  
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881 546425  
www.sergas.es/ceic



### CARTA DE PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN A LA RED DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

D/Dña. **Carolina Quiza Vázquez**

Con teléfono de contacto: **690927260** y correo-e: **carolina.quiza.vazquez@udc.es**

Dirección postal: **CP:15403 Ferrol, A Coruña**

**SOLICITA** la evaluación de:

- Protocolo **nuevo** de investigación
- Respuesta a las aclaraciones** solicitadas por el Comité
- Modificación o Ampliación a otros centros** de un estudio ya aprobado por el Comité

**DEL ESTUDIO:**

**Título:** Efectividad de la administración de Lactobacillus Acidophilus y Bifidobacterium como medida preventiva ante la enterocolitis necrotizante en el recién nacido pretérmino: Propuesta de investigación

**Investigador/a Principal:** **Carolina Quiza Vázquez**

**Promotor:** [ ]

**MARCAR** si procede que confirma que cumple los requisitos para la exención de tasas según el art. 57 de la Ley 16/2008, de 23 de diciembre, de presupuestos generales de la Comunidad Autónoma de Galicia para el año 2009. DOG de 31 de diciembre de 2008)

**Código de protocolo:** [ ]

**Versión de protocolo:** [ ]

**Tipo de estudio:**

- Ensayo clínico con medicamentos con medicamentos  
CEIC de Referencia: [ ]
- Investigaciones clínicas con productos sanitarios
- EPA-SP (estudio post-autorización con medicamentos seguimiento prospectivo)
- Otros estudios no incluidos en las categorías anteriores

**Investigador/es:** **Carolina Quiza Vázquez**

**Centro/s:** **Complejos Hospitalarios Universitarios de Ferrol y A Coruña**

Adjunto se envía la documentación necesaria en base a los requisitos que figuran en la web de la Red Gallega de CEIs, y me comprometo a tener disponibles para los participantes los documentos de consentimiento aprobados en gallego y castellano.

En **Ferrol**, a [ ] de [ ] de [ ]

Fdo.: **Carolina Quiza Vázquez**

**RED DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA**  
**Secretaría Técnica del CAEI de Galicia**  
**Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade**

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

#### ANEXO 4. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dña. Carolina Quiza Vázquez, con DNI\*\*\*\*\* , graduada en Enfermería, por la Universidad de A Coruña, en la Facultad de Enfermería y Podología de Ferrol.

Hace constar:

- ✓ Que conoce el protocolo del estudio
  - Título: Efectividad de la administración de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Acidophilus* como medida preventiva ante la Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido pretérmino.
  - Código do promotor:
  - Versión:
  - Promotor:
- ✓ Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- ✓ Que participará como investigador principal en el mismo
- ✓ Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas
- ✓ Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último
- ✓ Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización
- ✓ Que notificará, en colaboración con el promotor, al comité que aprobó el estudio, datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización
- ✓ Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Asdo.

## ANEXO 5. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COLABORADOR

D/Dña..... con DNI.....

Hace constar:

- ✓ Que conoce el protocolo del estudio

Título: Efectividad de la administración de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Acidophilus* como medida preventiva ante la Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido pretérmino.

Código do promotor:

Versión:

Promotor:

- ✓ Que el estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- ✓ Que participará como investigador colaborador en el mismo
- ✓ Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con las otras tareas profesionales asignadas
- ✓ Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último
- ✓ Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular a la Declaración de Helsinki y al Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Asdo.

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

## ANEXO 6. HOJA DE INFORMACIÓN AL PADRE, MADRE Y/O REPRESENTANTE LEGAL DEL MENOR DE EDAD

**Título del estudio:** Efectividad de la administración de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Acidophilus* como medida preventiva ante la Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido pretérmino.

**Promotor / investigador:** Carolina Quiza Vázquez

**Centro:** Complejos Hospitalarios Universitarios de Ferrol y A Coruña

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se invita a participar a su hijo/hija o tutelado/a.

Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG)

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. Puede decidir sobre la participación de su hijo/hija o tutelado/a, y, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones.

**¿Cuál es el propósito del estudio?**

El propósito del estudio es demostrar la efectividad de la administración de los probióticos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Acidophilus* en el recién nacido pretérmino como medida preventiva ante la enterocolitis necrotizante.

**¿Por qué ofrecen participar a mi hijo/hija o tutelado/a?**

Su hijo/hija o tutelado/a es invitado a participar en este estudio porque es un recién nacido pretérmino, con un elevado riesgo de padecer la patología anteriormente mencionada, que cumple los siguientes requisitos:

- Gestación controlada con ecografías normales
- Edad gestacional <32 semanas o peso <1500g
- Recién nacido sin malformaciones o patologías congénitas, más allá de las estrechamente ligadas a la prematuridad.
- Recién nacidos alimentados, única y exclusivamente, con leche de origen materno.

Se espera que participen 106 personas en este estudio.

**¿En qué consiste la participación de mi hijo/hija o tutelado/a?**

Su hijo/hija o tutelado/a, como participante del estudio, será asignado de forma aleatoria a uno de los dos grupos, grupo de control o grupo de intervención, al grupo de alimentación con lactancia materna exclusiva, o al grupo de alimentación con lactancia materna y administración de probióticos, respectivamente.

El método de aleatorización le aporta un 50% de posibilidades de entrar en uno u otro grupo, es decir, como si tirara una moneda al aire.

Si su hijo/hija o tutelado/a es asignado al grupo de control, será alimentado con leche materna de la madre, y en el supuesto de que esto no fuese posible, con leche materna donada, procedente del Banco de Leche del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Si su hijo/hija o tutelado/a es asignado al grupo de intervención, será alimentado con leche materna de la madre, en el supuesto de que esto no fuese posible, con leche materna donada, procedente del Banco de Leche del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, administrándose, en dos de las tomas, los probióticos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Acidophilus*.

Los datos que se obtengan tras las valoraciones se compararán con los del resto de participantes para poder obtener los resultados del estudio.

**¿Qué molestias o inconvenientes tiene la participación de mi hijo/hija o tutelado/a?**

La participación de su hijo/hija o tutelado/a no le supondrá ninguna molestia, ya que el estudio se realizará durante su periodo de hospitalización.

**¿Obtendrá mi hijo/hija o tutelado/a algún beneficio por participar?**

Se espera que su hijo/hija o tutelado/a obtenga un beneficio directo de este estudio, expresado como la prevención ante la enterocolitis necrotizante.

La investigación pretende descubrir nuevas medidas contra el desarrollo de una de las patologías clínicas más graves y de mayor prevalencia en el recién nacido pretérmino, pudiendo ser utilizada esta información en el futuro por otros investigadores.

**¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?**

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

**¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

### **¿Cómo se protegerá la confidencialidad de los datos de mi hijo/hija o tutelado/a?**

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de su hijo/hija o tutelado/a se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento (RD 1720/2007). En todo momento, Ud. podrá acceder a los datos de su hijo/hija o tutelado/a, corregirlos o cancelarlos, solicitándolo ante el investigador.

Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalentes, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Los datos de su hijo/hija o tutelado/a, serán recogidos y conservados, hasta terminar el estudio, de modo codificado, de tal manera que solo el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

Se conservarán hasta dar por finalizado el estudio, momento en el que serán anonimizados.

### **¿Existen intereses económicos en este estudio?**

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por la participación de su hijo/hija o tutelado/a.

### **¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?**

Ud. puede contactar con Carolina Quiza Vázquez en el teléfono\*\*\*\*\*  
o en el correo electrónico \*\*\*\*\*@udc.es

**Muchas gracias por su colaboración.**

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

## ANEXO 7. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

**Título del estudio:** Efectividad del Lactobacillus Acidophilus y Bifidobacterium como medida preventiva ante la Enterocolitis Necrotizante en el recién nacido pretérmino

Yo, D/Dña.....en  
calidad de (Padre, madre o representante legal)  
..... y D/Dña.....  
en calidad de (Padre, madre o representante legal)  
.....del menor de edad  
.....

- Declaro que he leído la Hoja de Información al Participante sobre el estudio citado, se me ha entregado una copia de esta y de este Consentimiento Informado. Se me han explicado todas las características del estudio, así como el objetivo, posibles beneficios y riesgos del mismo. He contado con tiempo suficiente y oportunidad de plantear todas mis preguntas y dudas, siendo respondidas éstas de manera satisfactoria.
- Comprendo que la participación de mi hijo/a o tutelado/a es voluntaria, y que puedo llevar a cabo la retirada del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para la participación en este estudio.

Fdo.: D/Dña..... en calidad de  
(Padre, madre o representante legal)  
..... del/la  
menor.....

Firma:

Fdo.: D/Dña..... en calidad de  
(Padre, madre o representante legal)  
..... del/la  
menor.....

Firma:

Efectividad de la administración de probióticos frente a la Enterocolitis Necrotizante

**Carolina Quiza Vázquez**

\_\_\_\_\_

Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios potenciales a la persona responsable legal del menor, y que no hay oposición por su parte. El/los responsables legales otorgan su consentimiento, por medio de su firma fechada, en este documento.

Fdo. D / Dña. .... en calidad de Investigador/a Principal del Proyecto.

Firma:

\_\_\_\_\_

En ....., a .... de ..... de 20.....