



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“FERNANDO CABIESES MOLINA”

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2019**

Trabajo académico para optar el título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presentado por:
Liza Lizette López Lavinto

Asesor:
Carlos Iván Prialé Zevallos

LIMA – PERÚ

2019

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una enfermedad gastrointestinal seria, con una tasa de mortalidad que alcanza el 20-30% (1) y representa una de las principales causas de mortalidad neonatal. Aproximadamente 10% de los casos de NEC, se presentan en neonatos pretérmino; pero no existe muchos estudios que enfoquen este tema (2). NEC es la emergencia gastrointestinal más común en neonatos; a pesar de ello los avances en la prevención y manejo de este problema, comparado con los avances globales en el cuidado neonatal, en general, ha sido relativamente limitado (3); por tanto NEC continua siendo un desorden devastante, que afecta a los neonatos prematuros vulnerables. No existe una terapia específica para NEC, generalmente se emplea tratamiento sintomático. En los neonatos con NEC comúnmente se indica suspensión de la nutrición enteral, antibióticos de amplio espectro, descompresión gastrointestinal y tratamiento de soporte si es necesario. Recientes estudios, ensayos clínicos randomizados, sugieren que la terapia profiláctica con probióticos puede reducir la incidencia de NEC en infantes pre términos (4,5). Los estudios de efectos de los probióticos en infantes a término se han centrado en enfermedades alérgicas, inmunomodulación, infecciones, diarrea asociada a antibióticos, sepsis o crecimiento (5). Por tanto, la introducción de flora benéfica post natal sería de gran beneficio para los neonatos, siendo la administración de probióticos una oportunidad para modificar la microbiota intestinal hacia un balance ventajoso. De lo expuesto planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis

necrotizante en recién nacidos pretérmino en una clínica privada, periodo
2019?

INTRODUCCIÓN

Enterocolitis necrotizante (NEC) es una condición isquémica, inflamatoria que causa perforación y necrosis intestinal y muerte del infante si no es tratada. Es una emergencia gastrointestinal más común en el recién nacido. La mortalidad global esta entre 12 y 30% y es mayor para infantes que requieren cirugía (6). La incidencia de NEC se encuentra en incremento, causando 1500 a 2000 muertes de infantes cada año en los Estados Unidos (7). NEC principalmente se presenta en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, el riesgo de NEC disminuye en cuanto el tracto gastrointestinal madura (8). Las manifestaciones clínicas de NEC aparecen súbitamente y usualmente dentro de las dos semanas después del nacimiento y la introducción de la nutrición enteral. Los síntomas pueden aparecer temprano en los recién nacidos a término (5.3 días comparado a 15.3 días en recién nacidos prematuros) (9), ellos varían desde distensión abdominal leve a perforación intestinal, sepsis y muerte. El principal factor biológico alterado es la barrera mucosa inmadura que retrasa la digestión y la motilidad, lo que permite la acumulación de sustancias nocivas que dañan el intestino e incrementan la permeabilidad y el riesgo de infección. (8). El ileon terminal y el colon proximal, son los más frecuentemente comprometidos. A pesar de los avances en neonatología, NEC continúa afectando a los recién nacidos prematuros, una vez establecido el problema se desencadena una respuesta inflamatoria que puede desencadenar en la necrosis de la pared intestinal. Se ha establecido que la adquisición post natal de flora bacteriana benéfica puede promover la maduración intestinal; por tanto, la

adquisición de flora intestinal benéfica postnatal es crítica para la salud del neonato; en este contexto la administración de probióticos puede proveer una oportunidad para que la microbiota pueda tener un balance ventajoso. Los ensayos clínicos muestran ventajas; pero su población es heterogénea en cuanto a dosis tiempo de administración; no obstante se demuestra una relación significativa cuando se valora el beneficio en los neonatos prematuros, en especial para lo más vulnerables, aquellos con peso < 1000 gramos al nacimiento; a su vez se requiere deducir el mecanismo exacto por el cual los probióticos protegen contra los desórdenes intestinales, para así tener aplicaciones en el futuro.

El presente estudio evalúa cuál es la correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019.

Zheng-Li et al, realiza un estudio para evaluar el efecto de los probióticos en la prevención del deterioro de la enterocolitis necrotizante (NEC) de la etapa I a II/III, para ello realiza un estudio de cohorte retrospectivo del 2012 al 2016, según los criterios de Bell. Se agrupo en dos grupos, el grupo con tratamiento probiótico (probióticos usados más de 4 días) y el grupo sin probióticos. Se agruparon 231 infantes. 81 pacientes fueron emparejados de acuerdo a su edad gestacional y peso al nacer. La media de edad gestacional y peso al nacimiento fue 37.86 semanas y 2800g respectivamente; además, 39.4% (91/231) fueron infantes prematuros. Todos los infantes con NEC fueron alimentados con fórmula durante su hospitalización. La tasa de deterioro de NEC de etapa I a II y III fue similar

en ambos grupos (23.1% 25/108 versus 26.0% 32/123, $p=0.614$). El análisis de regresión logística mostró que la sepsis después de NEC fue un factor de riesgo independiente para deterioro de NEC de la etapa I a II y III (OR 2.378, 95% IC 1.005-5.628, $p=0.049$). Las complicaciones encontradas fueron anemia (68.8%), trastornos de coagulación (59.3%), hipoproteinemia (21.2%) y falla respiratoria (16%), sólo anemia fue significativo entre los grupos. No hubo diferencias entre los grupos antes del emparejamiento ($p>0.005$). El manejo de NEC comprendió descompresión (64.1%), transfusión sanguínea (23.4%) y soporte de dopamina (25.5%), no se encontró diferencia entre los grupos. El estudio concluye que no hay evidencia sólida de la prevención del deterioro de NEC de la etapa I a II/III en infantes (10).

Underwood et al, realiza una revisión de la evidencia que compromete productos pro bióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante (NEC) en niños prematuros. Teniendo presente que la inmadurez del sistema inmune del hospedero y la microbiomasa, parecen ser los factores clave en la patogénesis de NEC. En modelos animales, los probióticos alteran el microbioma intestinal, disminuyen la inflamación y permeabilidad intestinal, disminuyendo la incidencia y severidad en modelos experimentales de NEC. En ensayos clínicos, estudios de cohorte de infantes prematuros, los probióticos disminuyen el riesgo de NEC, muerte y sepsis. El estudio concluye que existe evidencia de que la combinación de probióticos en infantes prematuros que reciben leche materna previene NEC, y que se requiere continuar evaluando esta

relación (11).

Costeloe et al realiza un ensayo clínico randomizado doble ciego, acerca de la administración del probiótico *Bifidobacterium breve*, cepa BBG-01 para prevenir NEC en neonatos pretérmino. Se llegaron a reclutar 24 hospitales, los pacientes fueron recién nacidos entre 23 y 30 semanas de gestación, se randomizaron a las 48 horas de recién nacidos. Los criterios de exclusión fueron riesgo de muerte inminente, cualquier malformación gastrointestinal detectada dentro de las 48 horas de nacimiento y ninguna posibilidad real de sobrevivir. La intervención comprendió la administración de 1ml de *B breve* BBG-01, en una fórmula reforzada para neonatos por vía oral. En el grupo placebo 1ml de una solución reforzada para neonatos; estos se administraron diariamente hasta las 36 semanas de edad postnatal. Los resultados evaluados fueron bacteriemia con cualquier organismo diferente de la piel en cualquier bebé entre las 72 horas a 46 semanas de edad postnatal, presencia de NEC > 2 según la escala Bell en cualquier bebé y muerte antes del alta del hospital. Resultados secundarios fueron colonización de *B breve* en las heces. Se reclutaron 654 bebés para recibir probióticos y 661 placebo en los 37 meses desde Julio del 2010. Cinco bebés fueron retirados. 650 bebés del grupo probiótico y 660 del grupo placebo. No hubo diferencias en las características basales. No hubo beneficio en los resultados primarios: sepsis 11.2% vs 11.7% IC 95% OR 0.97 (0.73-1.29), etapa de Bell ≥ 2 9.4% vs 10.0% OR 0.93 IC 95% (0.68-1.27); y fallecimiento 8.3% vs 8.5% OR 0.93 IC 95% (0.67-1.3). Colonización de *B breve* se evaluó en 1186

(94%) sobrevivientes a las 2 semanas de edad postnatal, de quienes 724 (61%) fueron positivo y el 37% para el grupo placebo. No se reportó riesgos asociados con la intervención. El estudio concluye que no hay evidencia del beneficio para el uso rutinario de probióticos para neonatos prematuros (12).

Chowwdurhy et al realiza un ensayo clínico doble ciego randomizado para evaluar la eficacia de probióticos administrados por vía oral en la prevención de Enterocolitis necrotizante (NEC) en neonatos pre término de muy bajo peso al nacer (VLBW), en un hospital de Bangladesh de Julio del 2012 a Junio del 2015, se agruparon infantes pre término (28-33 semanas de gestación), VLBW (peso al nacer 1000-1499). El grupo de estudio fue administrado por vía oral una vez al día con leche materna sin la adición de probióticos. Ambos grupos tuvieron el cuidado habitual. El resultado primario fue el desarrollo de NEC (Etapa II y III), categorizados según la escala de Bell. De 108 neonatos, NEC fue menor en el grupo con probióticos que el control (1.9% vs 11.5% $p=0.044$), la edad de logro de alimentación complementario fue más temprano en el grupo con probióticos que con el control (14.88 +/- 3.15 y 18.8 +/-4.32 días $p<0.001$). La duración de la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo con probióticos comparado al control (15.82 +/- 2.94 días versus 19.57 +/-4.26 días $p<0.001$). El estudio concluye que la suplementación de probióticos reduce la frecuencia de NEC en neonatos VLBW. También se asocia con el inicio temprano de la alimentación oral y estancia hospitalaria corta. (13)

Sawh et al, realiza un meta análisis acerca de la eficacia y seguridad de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante (NEC) en neonatos prematuros. Realiza una búsqueda estructurada, en ensayos clínicos que incluyen infantes menores de 37 semanas de edad gestacional o menos de 2500 g, luego de la administración de probióticos versus terapia estándar. Se reclutaron 13 ensayos clínicos (n=5033 neonatos). La incidencia de NEC severo fue de OR 0.53 IC 95% (0.42-0.66) y todas las causas de mortalidad OR 0.79 IC 95% (0.68-0.93) fueron menores en el grupo de probióticos. No hubo diferencias en la sepsis probada por cultivo OR 0.88 IC 95% (0.77-1.0). En los ensayos evaluados, hubo heterogeneidad de organismos y dosis administrados, no siendo posible recomendar un tratamiento específico. El estudio concluye que en neonatos pre término, es beneficioso el uso de probióticos para prevenir el NEC severo y la muerte (14).

Thomas et al realiza un meta análisis para medir la efectividad de la suplementación de probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante (NEC) y mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer (VLBW) y para investigar cualquier diferencia en la eficacia de agentes probióticos. Se reclutaron 324 estudios, de ellos 23 fueron ensayos clínicos, fueron 7325 neonatos, agrupados en el grupo probiótico 3703 y 3622 en el grupo control. NEC grado > 2, se presentó en el grupo control en mayor proporción 145 (3.9%) versus 240 (6.6%), la diferencia fue significativa con OR 0.57 IC 95% (0.43-0.74 p<0.001). el test de Q de Cochrane determinó que no había heterogeneidad entre los grupos. La

mortalidad en el grupo de probióticos fue de 174 (4.9%) versus 232 (6.8%). La reducción de la mortalidad fue significativa (OR 0.72 IC 95% 0.57-0.92 $p=0.009$). El grado de heterogeneidad no fue significativo. La mortalidad relacionada a NEC no fue significativa entre los grupos 24 (1.0%) para los probióticos y 39 (1.7%) para el control OR 0.64 IC 95% 0.38-1.07 $p=0.75$. El estudio concluye que los probióticos se relacionan a reducción de la incidencia de NEC y mortalidad en neonatos VLBW. LA diferencia entre los agentes probióticos y la influencia de esteroides prenatales y régimen de alimentación puede explicar las diferencias en resultados entre los estudios (15).

Miner et al, realiza un estudio retrospectivo, multicéntrico en neonatos con enterocolitis necrotizante (NEC) confirmado, para determinar los factores de severidad de NEC. 220 neonatos con NEC grado ≥ 2 según los criterios de Bell, hubo 225 episodios de NEC (157 etapa II y 68 etapa III). Antes de los tres días de ser diagnosticados de NEC grado III, se evidenciaron elevación de la proteína C reactiva ($p<0.0001$), la razón entre los neutrófilos inmaduros y totales ($p=0.0005$), la media de plaquetas ($p=0.0001$) y pH disminuido ($p<0.0001$), conteo de plaquetas ($p<0.0001$). El análisis de regresión indicó que NEC severo era más probable luego del antecedente de transfusión de glóbulos rojos ($p<0.0001$) o si el primer alimento no fue el calostro ($p=0.017$). Los dos predictores para muerte por NEC fueron pH bajo ($p=0.0005$) y ausencia de alimentación con calostro ($p=0.003$). el estudio concluye que existe relación entre la transfusión de sangre ausencia de alimentación

temprana con calostro como los factores predictores de severidad por NEC, debiendo evaluarse estrategias para disminuir costos y mejorar resultados (16).

Miller et al realiza una revisión sistemática acerca del efecto de la leche humana en la morbilidad, mortalidad, enterocolitis necrotizante (NEC), inicio tardío de sepsis (LOS), retinopatía de la prematuridad (ROP), displasia broncopulmonar (BPD) y neurodesarrollo en neonatos nacidos con menos de 28 semanas de gestación y con peso al nacer menor a 1500 g. Se reclutaron 49 estudios, siendo 44 incluidos en el reporte. La lactancia materna proporcionó un claro efecto protector contra NEC, con una reducción de la incidencia en aproximadamente de 4%, también disminuyó sepsis, LOS, ROP. La evidencia respecto de pasteurización no es concluyente. El estudio concluye que se debe promover la lactancia materna en lo posible en la población de estudio (17).

Costeloe et al realiza un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, acerca de la efectividad de Bifidobacterium breve BBG-001 en reducir enterocolitis necrotizante (NEC), inicio tardío de sepsis después del nacimiento pre término y mortalidad. Se reclutaron neonatos entre 23 y 30 semanas de edad gestacional reclutados dentro de las 48 horas de nacidos en 24 hospitales de Inglaterra. Los resultados primarios fueron NEC (etapa 2 o 3 de Bell), sepsis con cultivo de sangre positivo más de 72 horas después del nacimiento y muerte antes del alta. Todo el análisis primario fue realizado por intención a tratar. Entre 2010 y 2013, se

reclutaron 1315 neonatos, 650 se administró probióticos y 660 placebo. Los resultados primarios no fueron diferentes entre los dos grupos. 61 neonatos (9%) tuvieron NEC en el grupo de probióticos comparado a 66 del grupo control OR 0.93 IC 95% 0.68- 1.27. 73 (11%) del grupo probiótico tuvo sepsis, comparado con 77 (12%) del grupo control OR 0.97 IC 95% 0.73- 1.29. y 54 (8%) de muertes se presentaron en el grupo probiótico antes del alta comparado a 56 (9%) del grupo control OR 0.93 IC 95% 0.67- 1.30. No se reportan eventos adversos asociado a pro biótico. El estudio concluye que no hay evidencia del beneficio de esta intervención en esta población, no se recomienda el uso de B breve para la prevención de NEC e inicio tardío de sepsis en neonatos pre término (18). Escribano et al realiza un meta análisis acerca de la efectividad de la combinación de probióticos (Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium infantis) Infloran, en la eficacia y reducción de enterocolitis necrotizante (NEC) e inicio tardío de sepsis (LOS) en neonatos pretérmino. Se realizó u seguimiento prospectivo comparado a controles históricos entre el 2005 y el 2008. Se reclutaron 516 infantes. La administración de probióticos fue relacionada a NEC grado II o más, en el grupo probiótico 46/346 (13.3%) versus 10/170 (5.9%) para el grupo control ($p=0.019$). La incidencia de LOS fue de 50.3 en el grupo pro biótico versus 60.3 del grupo control $p=0.038$; y la incidencia de sepsis por estafilococo 37% en el grupo de probióticos y 50.9% en el grupo control= 0.003 . El estudio concluye que el periodo de administración de probióticos se asocia a incremento de NEC; pero también a una reducción de la tasa de LOS (19).

Meyer et al realizan un estudio de cohorte retrospectivo, donde compara la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) severo luego del uso de probióticos (Lactobacilo GG) y Lactoferrina bovina, presente en el calostro (LF) antes y después de la suplementación. Se reclutan neonatos nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional o <1500 g durante el periodo 2011-2015, comparado a neonatos nacidos del 2004-2008. Los casos de NEC grado II, según Bell y sepsis tardía (LOS) con cultivo positivo en líquido espinal o sangre después de 48 horas de edad. Se evidencia disminución marcada de la incidencia de NEC de 3% a 1% con OR 0.29 IC 95% (0.1-0.9) y el número necesario a tratar para el beneficio a 50. El costo estimado para prevenir un caso de NEC fue de \$2800, más bajo que el costo de tratamiento. El estudio concluye que las tasas de NEC severa disminuyen luego de la profilaxis con LGG y LF, esto debe ser usado con precaución (20).

Definición y epidemiología de Enterocolitis necrotizante

Se estima que 15 millones de neonatos nacen pre término cada año, representando 11% de los nacidos vivos en el mundo (21). Se estima que la incidencia de NEC es de neonatos nacidos < 33 semanas de gestación o con un peso < 2500 g (22). A pesar del avance de la medicina y del cuidado neonatal la tasa de mortalidad se mantiene constante 20-30%, llegando hasta 50% en los infantes que requieren manejo quirúrgico (23)

Factores de Riesgo para NEC en neonatos prematuros

A pesar de la complejidad y naturaleza multifactorial de la patogénesis del NEC, se han implicado tres factores de riesgo: prematuridad, colonización bacteriana del intestino y la alimentación con fórmula (24). Podría haber una predisposición familiar (25), se postula que la expresión sobre regulada de la cascada de señalización de los receptores reguladores like Toll tipo 4 (TLR4), y el receptor inmune innato que reconoce lipopolisacáridos encontrados en las bacterias gramnegativas; podría llevar a un incremento en la susceptibilidad de esta enfermedad. Esto determinaría el cambio del fenotipo de células T helper tipo 1 a tipo 2, que influenciaría el riesgo de NEC. (26)

Fisiopatología

La barrera mucosa inmadura retrasa la digestión y la motilidad es menor, lo que permite la acumulación de sustancias nocivas que dañan el intestino e incrementan la permeabilidad y el riesgo de infección. La translocación bacteriana y otras sustancias contribuyen a la injuria, inflamación y el desarrollo de enfermedad inflamatoria sistémica. La inmunidad intestinal inmadura y un balance desfavorable entre lo normal y la bacteria patogénica, promueve la inflamación intestinal y liberación de proteínas de mediadores inflamatorios. La acumulación de gas en el intestino puede causar presión que disminuye el flujo sanguíneo y un imbalance entre la vasoconstricción y vasodilatación en el intestino inmaduro puede llevar a la vasoconstricción, promoción de la isquemia, necrosis y perforación.

Diagnóstico de enterocolitis necrotizante

La presentación clínica, es la de un neonato en crecimiento, presenta súbitamente intolerancia oral, distensión abdominal, heces con sangre y signos de sepsis (cambios en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y presión arterial). Existe una relación inversa entre la edad gestacional y la severidad de los síntomas (27). Específicamente los neonatos nacidos a las 27 semanas de edad gestacional típicamente se presentan con NEC a las 4 a 5 semanas de edad gestacional, tienen mayor riesgo de NEC comparado a neonatos nacidos a las 37 semanas, en quienes se presenta NEC, después de dos semanas de edad gestacional. El inicio tardío de NEC en la mayoría de neonatos prematuros, podría estar relacionado a la colonización microbiana retardada del intestino y el establecimiento de agentes microbianos virulentos, en parte debido al uso de antibióticos de amplio espectro y prolongada estancia hospitalaria (28). Los signos y síntomas de sepsis pueden ser asociado con altos residuos gástricos (definido como el volumen que permanece en el estómago antes de la próxima comida enteral) de ≥ 2 ml/kg o $> 50\%$ del volumen de comida previa, que podría indicar la presencia de intolerancia oral. Existe controversia en afirmar que el residuo gástrico es un factor que deba monitorizarse a través de una sonda nasogástrica u orogástrica; así como no hay estandarización en la práctica de obtener aspirado gástrico.

El diagnóstico de NEC puede ser establecido por una radiografía de abdomen simple, que revela gas intramural (también llamado neumatosis

intestinal), en las etapas tempranas de la enfermedad, mientras en las etapas avanzadas de la enfermedad puede evidenciarse neumoperitoneo. Actualmente no existen marcadores de laboratorio validados para NEC, frecuentemente se presenta neutropenia y trombocitopenia (29), el diagnóstico diferencial, debe comprender enfermedades críticas de neonatos en el cual se superponen los signos y síntomas como perforación intestinal, íleo secundario a sepsis, hipersensibilidad a leche de vaca, intolerancia a la proteína de la dieta, enfermedad intestinal isquémica asociada a enfermedad cardíaca o disturbios hematológicos (ejemplo policitemia).

La enfermedad se estratifica según el sistema de Bell, que valora el grado de severidad de NEC. NEC leve: signos y síntomas intestinales leves, no hay hallazgos específicos en la radiografía de abdomen, el manejo comprende observación clínica y suspensión de la terapia por vía oral. NEC moderada: En los signos y síntomas se evidencia prominente distensión intestinal, dolor abdominal y edema de pared, en el laboratorio trombocitopenia y acidosis metabólica, en la radiografía gas intestinal y gas en la vena porta. El manejo comprende el manejo médico, como la colocación de la sonda nasogástrica, fluidos endovenosos, antibióticos de amplio espectro, monitoreo clínico, laboratorio y radiológico. NEC severo: En los síntomas y signos se evidencia deterioro de la etapa II más hipotensión, signos de peritonitis, shock y acidosis metabólica severa, en la radiografía se evidencia neumoperitoneo. El manejo comprende la laparotomía exploratoria y resección del intestino necrótico, en casos

seleccionados drenaje peritoneal debido a hipertensión intra abdominal en menores de 750g.

La nutrición de los recién nacidos con peso muy bajo al nacer (MBPN) tiene como objetivo el crecimiento similar al que tiene lugar en el útero; no obstante, en el ámbito hospitalario esto es difícil de lograr y como consecuencia de ello hay una restricción del crecimiento extra uterino, para ello se implementa la nutrición temprana parenteral y enteral (30).

Entre las recomendaciones tenemos:

¿Cómo se debe incrementar la cantidad y frecuencia de leche materna y cómo debe incrementarse?

Se debe implementar el periodo trófico de alimentación progresivamente a un ritmo de 30 ml/kg/día, mientras se evalúa la tolerancia digestiva. En infantes menores a 1000 g, no hay evidencia, se recomienda un incremento de 10-20 ml/kg/día

¿Cómo administrarlo en bolo o en forma continua?

Debido a la inmadurez del neonato, requiere sonda nasogástrica u orogástrica, que permita una alimentación continua y balanceada. No hay recomendaciones, cualquiera de los dos es apropiado en bolo intermitente o continua.

¿Se debería fortificar la leche materna?

Se recomienda la fortificación de leche materna en neonatos <1500 g o en menores a 32 semanas de edad gestacional.

El refuerzo debe realizarse hasta que el neonato llegue a término, alta del hospital, o hasta que el infante pueda ingerir 200 ml/kg/día de leche materna no fortificada.

¿La estandarización del método de alimentación enteral resulta beneficioso en la prevención de NEC?

Se recomienda La estandarización del método de alimentación enteral en infantes prematuros <1500g y/o <32 semanas de edad gestacional.

¿El uso de probióticos es efectivo y seguro?

Se recomienda el uso de probióticos en neonatos prematuros <32 semanas de edad gestacional a fin de reducir la incidencia de NEC, en centros con incidencia alta y baja. Contraindicado en pacientes críticos o en aquellos con alteración de la barrera intestinal (cirugía intestinal, enfermedad cardíaca que compromete el flujo mesentérico sanguíneo)

¿Cuándo iniciar el uso de probióticos?

El tracto intestinal de neonatos prematuros saludables no es colonizado por Bifidobacterium o Lactobacillus aproximadamente hasta el décimo día de vida, en neonatos alimentados con fórmula, la colonización es menos diversa con aproximadamente 50% de Bifidobacterium; si la colonización es retrasada esta puede ser realizada por Enterobacterias o Clostridium, es seguro emplear antibióticos y probióticos, excepto en caso de sepsis, íleo o riesgo de vida. Estos deberían ser administrados hasta que exista tolerancia oral, 34 a 36 semanas de edad corregida, desarrollo de NEC o fallecimiento.

¿Se debe administrar múltiples cepas o una única cepa y que tipo de

leche?

Hay evidencia de mejores beneficios con múltiples cepas que con cepas únicas y no se evidencia alteración del beneficio según el tipo de leche administrada, de preferencia leche materna.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio evalúa la relación entre el uso de probióticos y la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros; dicha interrogante nace de la observación que en nuestro centro existe la presencia de enterocolitis necrotizante a pesar de las medidas relacionadas a una dieta apropiada para los neonatos prematuros; es por ello que los médicos tratantes indicaron la administración clínica de los probióticos; luego de la evaluación de la literatura donde se establece en los protocolos de inicio de alimentación de neonatos el uso de probióticos; aunque los meta análisis que respaldan dichas recomendaciones son con poblaciones heterogéneas y otros no tienen resultados a favor de su uso. De lo expuesto; creemos que la realización del presente estudio beneficiará a los neonatos prematuros de nuestro centro con probable reducción del número de casos de enterocolitis necrotizante. Esto repercutirá en una pronta alta de los pacientes reduciendo la incidencia de comorbilidades secundarias a estancias prolongadas, también será de beneficio para las economías de las familias de nuestro centro.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. Objetivos

1.1. **Objetivo General**

¿Determinar la correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019?

1.2. **Objetivos Específicos**

- Establecer la presencia de bacteriemia de cualquier organismo diferente de la piel en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019
- Determinar la mortalidad por Enterocolitis necrotizantes en neonatos prematuros con uso de probióticos en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019
- Establecer la colonización de Bifidobacterium breve en el intestino de los neonatos prematuros a las dos semanas en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019

2. Hipótesis De Investigación

De lo expuesto presentamos la siguiente hipótesis:

2.1. **Hipótesis nula**

No existe correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019

2.2. **Hipótesis alterna**

Existe correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis

necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica
privada, periodo 2019

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño de estudio

Estudio observacional de cohorte retrospectivo.

2. Población y muestra

2.1. *Población*

La población comprende los recién nacidos neonatos prematuros, en la Clínica Angloamericana, nacidos < 33 semanas de gestación o con un peso < 2500 g, según el área de estadística se registran 160 neonatos prematuros mensualmente, los cuales recibieron previamente *Bifidobacterium breve* durante el periodo Enero-Diciembre 2019, por indicación clínica de sus médicos tratantes.

2.2. *Muestra*

Una vez captada la población, se realizará un emparejamiento de los pacientes según peso y edad gestacional; se agrupará en la cohorte expuesta al lactobacilo y otra no expuesta al lactobacillo (*Bifidobacterium breve*). Según Meyer et al (20).

Aplicando la siguiente fórmula:

P1: Riesgo de expuestos (0.29), P2: Riesgo de no expuestos (0.6), r: Razón de expuestos/no expuestos: 1/2, n': Tamaño muestral inicial, n: Tamaño muestral aplicando la corrección de Yates.

$$n' = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta} \sqrt{r * P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

$$P_M = \frac{P_1 + r * P_2}{r + 1}$$

$$n = \frac{n'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n' * r |P_2 - P_1|}} \right]^2$$

De la aplicación de la fórmula se tiene, que se requiere 44 expuestos y 88 no expuestos al lactobacilo.

3. **Criterios de inclusión y exclusión**

3.1. **Criterios de inclusión**

- Neonatos < 33 semanas de edad gestacional o <2500 g nacidos vivos como neonatos
- Historia clínica completa

3.2. **Criterios de exclusión**

- Neonato nacido con alguna malformación gastrointestinal asociada.
- Neonato con alguna condición crítica, que condiciona deterioro de su estado general.

4. **Variables**

4.1. **Variable Dependiente**

Enterocolitis Necrotizante

4.2. **Variable Independiente**

Bifidobacterium breve, la cual se ha aplicado previamente, esto, para poder evidenciar los resultados clínicos de la administración de probióticos.

5. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores	Escala	Instrumento
Expuesto	Neonato prematuro con administración de Probióticos	Neonato prematuro con administración de Probióticos	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si
No expuesto	Neonato prematuro sin administración de Probióticos	Neonato prematuro sin administración de Probióticos	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si
Enterocolitis necrotizante	Isquemia intestinal secundaria a múltiples factores	Según la clasificación de Bell: Leve, moderado o severo	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si
Probióticos	Bacteria benéfica en el balance de la flora intestinal del neonato	Bifidobacterium breve, administrado por vía oral en el grupo de expuestos	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si
Bacteremia por cualquier germen diferente a la piel	Presencia de bacteria en cultivo de sangre por translocación bacteriana	Sepsis y bacteremia por Presencia de bacteria en cultivo de sangre por translocación bacteriana	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si
Colonización por Bifidobacterium breve en	Presencia de Bifidobacterium breve en coprocultivo de	Coprocultivo positivo a Bifidobacterium breve	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si

intestino de neonato	neonato					
Mortalidad	Fallecimiento de neonato debido a NEC como causa básica	Según la clasificación de Bell: Leve, moderado o severo	Cualitativo	Frecuencia, porcentaje	Nominal	Si

6. Procedimiento y recolección de datos

Una vez seleccionado el grupo de expuestos y no expuestos de la cohorte retrospectiva, se realizará el emparejamiento. La administración de 1ml de B breve BBG-01, en una fórmula reforzada para neonatos por vía oral, fue administrada durante el periodo 2019, por indicación de sus médicos tratantes; estos se administraron diariamente hasta las 36 semanas de edad gestacional. En el grupo no expuesto no se administró pro bióticos; Los resultados clínicos evaluados serán bacteriemia con cualquier organismo diferente de la piel en cualquier recién nacido entre las 72 horas a 46 semanas de edad gestacional, presencia de NEC según la escala Bell en cualquier bebe y muerte antes del alta del hospital. Resultados secundarios será colonización de B breve en las heces. Para la recolección de datos se diseñará una ficha de recolección de datos, la cual será validada por Juicio de expertos.

7. Técnica de procesamiento y análisis de datos

Una vez los datos reclutados, estos serán ingresados a una base de datos, la cual se diseñará según la operacionalización de variables, la cual será ordenado en el programa SPSS 23.0. Para

el análisis comparativo de los grupos se empleará el análisis de regresión logístico, para el análisis de mortalidad se empleará el test de Kaplan y meyer, siendo el Intervalo de confianza de 95% y el nivel de significancia <0.005 .

8. Procedimiento de ética

El presente estudio será sometido al Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur. Luego se solicitará permiso a la Clínica Angloamericana para la ejecución del presente estudio, presentado el proyecto a la Jefatura Institucional y posterior proceso de aprobación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio comprende la población del servicio de Pediatría de la Clínica Anglo americana; por tanto los resultados serán válidos para nuestro centro. Considerando la presencia en el mercado de varias cepas de probióticos, sólo será evaluada la cepa Bifidobacterium breve; aunque los meta análisis evaluados reportan mayor beneficio con varias cepas de microbianos.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Cronograma de actividades

Actividades/Mes 2019-2020	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Elaboración del proyecto de investigación	X	X				
Presentación y aprobación del proyecto de investigación		X				
Trabajo de campo		X	X	X	X	
Análisis de los resultados					X	
Presentación de resultados						X
Elaboración del informe final						X
Sustentación						X

PRESUPUESTO

El presente estudio es autofinanciado; por tanto no tiene conflicto de intereses

Se detalla los costos unitarios:

Recursos humanos

Investigador 3500.00

Digitador 500.00

Estadístico 1000.00

Sub total 5000.00

Materiales e insumos

Impresiones 200.00

Llamadas telefónicas 200.00

Transporte 500.00

Sub total 900.00

Total 5 900.00

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology*. 2014; 106(4):289–95.
2. Ostlie DJ, Spilde TL, Peter SDS, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, Gittes GK, Snyder CL. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(7):1039–42.
3. Obladen M. Necrotizing enterocolitis—150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology*. 2009;96:203–210.
4. Suarez Rodriguez M, Solis Sanchez G. Use of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborns. *Nutr Hosp*. 2015;31(Suppl 1):68–71
5. Hickey L, Jacobs SE, Garland SM. Probiotics in neonatology. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(9):777–83.
6. Ares GJ, Buonpane C, Yuan C, Wood D, Hunter CJ. A Novel Human Epithelial Enteroid Model of Necrotizing Enterocolitis. *J Vis Exp*. 2019 Apr 10;(146).
7. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res*. 2012;2(4):145-172.
8. White JR, Gong H, Pope B, Schlievert P, McElroy SJ. Paneth-cell-disruption-induced necrotizing enterocolitis in mice requires live bacteria and occurs independently of TLR4 signaling. *Dis Model Mech*. 2017 Jun 1;10(6):727-736.
9. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, Martin CA Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the

- innate immune response. *Am J Pathol.* 2015 Jan;185(1):4-16.
10. Zheng-Li Wang, Li Liu, Xiao-Yu Hu, Lu Guo, Qiu-Yu Li, Yao An, Ya-Jun Jiang, Shi Chen, Xue-Qiu Wang, Yu He and Lu-Quan Li. Probiotics may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage I to II/III. Wang et al. *BMC Pediatrics* (2019) 19:185
11. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2019 Mar;54(3):405-412
12. Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, Hardy P, Heal P, Juszczak E, et al.
A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BB001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infants (PiPS) trial. *Health Technol Assess.* 2016 Aug;20(66):1-194.
13. Chowdhury T, Ali MM, Hossain MM, Singh J, Yousuf AN, Yasmin F, Chowdhury FR. Efficacy of Probiotics Versus Placebo in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016 Sep;26(9):770-4.
14. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2016 Oct 5; 4:e242
15. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr.* 2017 Nov;106 (11):1729-1741
16. Miner CA, Fullmer S, Eggett DL, Christensen RD. Factors affecting the

- severity of necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(17):1715-9
17. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, Mcphee AJ, Suganuma M, Suganuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT. A systematic review and meta-analysis of human Milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018;10(6):707
18. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10019):649–660.
19. Escribano E, Zozaya C, Madero R, Sánchez L, Van GJ, Rodríguez JM, de Pipaon MS. Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of Infloran™ in extremely preterm infants. *Benefic Microbes.* 2018;9(5):1
20. Meyer MP, Alexander T. Reduction in necrotizing enterocolitis and improved outcomes in preterm infants following routine supplementation with Lactobacillus GG in combination with bovine lactoferrin. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(3):249-255.
21. Stey A, et al. Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2015; 135:e1190–1197.
22. Hossain S, et al. Outborns or inborns: where are the differences a comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology.* 2016; 109:76–84.
23. Fitzgibbons SC, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009; 44:1072–1075.

24. Hackam DJ, Afrazi A, Good M, Sodhi CP. Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:475415.
25. Bhandari V, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* 2006; 117:1901–19
26. Treszl A, et al. Lower prevalence of IL-4 receptor alpha-chain gene G variant in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2003; 38:1374–1378
27. Elfvin A, Dinsdale E, Wales PW, Moore AM. Low birthweight, gestational age, need for surgical intervention and gram-negative bacteraemia predict intestinal failure following necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2015; 104:771–776.
28. Collado MC, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res.* 2015; 77:726–731.
29. Maheshwari A, et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birthweight infants. *Pediatr Res.* 2014; 76:100–108.
30. María Gracia Espinosa Fernández, Tomás Sánchez-Tamayo, María C. Moreno Algarra, Verónica Fernández Romero, José Vallejo Triano, Elías Tapia Moreno and Enrique Salguero García Nueva guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento; segunda parte. *Nutr. Hosp.* vol.30 no.2 Madrid ago. 2014

ANEXOS

ANEXO N°1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia Clínica: _____ Fecha de nacimiento: _____

Edad gestacional al nacer: _____ Peso al nacer: _____

Caso _____ Control _____

Inicio de alimentación: _____ Tipo de alimentación: Fórmula _____, Leche
maternal _____

SE administro calostro: SI ___ No _____

Fecha de término de alimentación: _____

Fecha de DX NEC: _____ Grado I ___ II ___ III ___

Manejo NEC: _____ Transfusión sanguínea: _____

Descompresión gástrica _____ Dopamina EV _____ -

Bacteriemia _____ Sepsis (Inicio tardío) _____

Resultado: Control _____ - Fallecido _____ Fecha:

_____ -

ANEXO N°2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mediante la presente lo saludamos y a su vez, le informamos que el Servicio de Pediatría de la Clínica Anglo Americana, realiza estudios para mejorar la salud de los neonatos; en esta oportunidad realizaremos el estudio: **CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2019**

Para ello necesitamos que autorice el acceso a la historia clínica, a fin de evaluar los resultados, en caso su niño tuvo administración previa de probióticos o en caso no tuvo administración previa de probióticos, con la finalidad de evaluar los resultados de esta intervención previa. La Enterocolitis necrotizante, es una enfermedad de los recién nacidos prematuros inicialmente y que es muchas veces mortal para nuestros neonatos prematuros.

Yo:.....padre y/o madre de familia del recién nacido..... identificado con DNI N°..... (en caso de ser representante legal) declaro haber sido informado por el médico tratante:.....con CMP N°.....; de la utilización de mis datos y mi historia clínica para estudio **CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2019**

También he sido informado que se tomaran las medidas y precauciones para proteger la confidencialidad de los datos proporcionados, mi identidad y la posibilidad de negarme a la utilización de los mismos. Los datos recolectados

serán empleados exclusivamente con fines científicos, para el beneficio de los pacientes que presentan condiciones clínicas similares a mi persona.

De lo expuesto, en pleno uso de mis facultades otorgo el consentimiento informado para el manejo de los datos de mi hijo.

Firma del paciente o representante legal

Firma del médico informante

Nombre y apellido:

Nombre y apellido:

DNI N°

CMP

N°

Lima, De2020 siendo las horas.

Yo, padre y/o madre de familia del recién nacido....., identificada
(o) con DNI N°..... (en caso de ser representante legal)
.....identificada (o) con DNI N°..... REVOCO
mi decisión de participar en el estudio.

Firma del paciente o representante legal
informante

Firma del médico

Nombre y apellido:

Nombre y apellido:

DNI N°.....

CMP

N°.....

Lima, De2020 siendo las horas.

ANEXO N°3 MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población y muestra	Metodología
CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PRE TÉRMINO EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2019	¿Cuál es la correlación entre el uso de probióticos y enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019?	OBJETIVO GENERAL	Hipótesis nula: No existe correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término en una clínica privada, periodo 2019	Estudio de cohorte retrospectiva	Población: Todos los neonatos nacidos con <33 semanas de edad gestacional o < 2500 g de peso. Se consideran 44 expuestos y 88 no expuestos	Se solicitará la firma del consentimiento informado, luego se procederá hacer el llenado de una ficha de recolección de datos validada por juicio de expertos. Los datos serán recolectados en la base de datos SPSS 23.0. Se realizará un análisis de regresión logística para la relación de causalidad y se aplicará el test de Kaplan y meyer para el análisis de mortalidad de los casos y controles
		OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Hipótesis alterna: Existe correlación entre el uso de probióticos y Enterocolitis necrotizante en recién nacidos pre término			
		Determinar la mortalidad por Enterocolitis necrotizantes en neonatos prematuros con uso de probióticos en recién nacidos pre término				
		Establecer la presencia de bacteriemia de cualquier organismo diferente de la piel en recién nacidos pre término				
		Establecer la colonización de Bifidobacterium breve en el intestino de los neonatos prematuros				

ANEXO N°4 CARTA DE APROBACIÓN ACADÉMICA



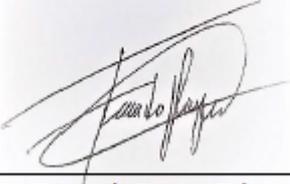
Lima, 9 de Enero de 2020

Aprobación de proyecto de investigación

*Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana*

Por medio del presente documento, la Carrera de Medicina Humana da por **APROBADO** el proyecto de investigación titulado: "CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE PROBIÓTICOS Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2019", realizado por **LIZA LIZETTE LÓPEZ LAVINTO**, con la asesoría de **CARLOS PRIALÉ ZEVALLOS**, para obtener el título de **MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**. Dicha aprobación resulta de la evaluación de un comité independiente conformado por docentes o investigadores de la Carrera de Medicina Humana.

Atentamente,



Dr. Fernando Runzer Colmenares
Coordinador de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana

ANEXO N°5 CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

**COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CONSTANCIA N° 041-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **651-2019-POS15**

Título: **Correlación entre el uso de probióticos y enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino en una clínica privada, periodo 2019**

Investigador(a): **Liza Lizette López Lavinto**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 11 de agosto del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 12 de febrero de 2020



Méd. Fernando M. Runzer Colmenares

Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación



T // (51) 610 6400
opción 3
www.cientifica.edu.pe

Campus
Panamericana Sur
km 19 - Lima 42