

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS SOBRE LA MORBIMORTALIDAD DE LOS PREMATUROS CON MENOS DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN

Nombre Tutor Clínico: **Dra. Irene Cuadrado Pérez.**

Nombre del Tutor Metodológico: **Joaquín González Revalderia.**

Servicio: **Pediatría.**

Nombre del Alumno: **Paula Diaz Othon.**

Hospital: **Hospital Universitario de Getafe.**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a toda, pero especialmente a mis padres, que me lo han dado todo siempre y han hecho todo lo posible para que hoy este aquí.

Gracias por tantísimo.

Índice

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
ABSTRACT AND KEY WORDS	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
Diseño	7
Ámbito y Población de estudio	7
Tamaño muestral	7
Selección y definición de Variables:	8
Recogida de datos	8
Análisis estadístico	9
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	10
RESULTADOS	10
Descripción de la muestra del estudio	11
Asociación entre el uso de probióticos y la morbilidad	15
Asociación entre el uso de probióticos y morbilidad por subgrupos de edad gestacional	16
Asociación entre el uso de probióticos y el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad gestacional corregida	18
Asociación entre el uso de probióticos y el desarrollo psicomotor por subgrupos de edad gestacional	19
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	i
Anexo 1: Resolución positiva de CEIm	i
Anexo 2: Tabla de variables	ii

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La enterocolitis necrotizante, la sepsis neonatal de aparición tardía y la mortalidad constituyen las principales causas de morbimortalidad en recién nacidos pretérmino. La administración de probióticos se ha propuesto como una estrategia preventiva frente a estas complicaciones, especialmente en prematuros con edad gestacional inferior a 32 semanas.

Objetivo: Determinar si el uso de probióticos se asocia con una reducción en la morbimortalidad y una mejora en el desarrollo neurológico en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Realizado con una cohorte de 145 recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación, nacidos en el Hospital Universitario de Getafe, entre 2013 y 2023. Se compararon dos grupos según la administración o no de probióticos. La morbimortalidad se definió como la presencia de enterocolitis necrotizante, sepsis tardía y/o muerte. El desarrollo neurológico a los 24 meses de edad corregida se evaluó mediante la escala Brunet-Lezine. Se efectuaron análisis por subgrupos según la edad gestacional.

Resultados: La morbimortalidad fue del 15,2 % en el grupo sin probióticos y del 18,2 % en el grupo con probióticos, sin significación estadística ($p = 0,226$). Tampoco se observaron diferencias significativas en el desarrollo neurológico ni en los subgrupos analizados.

Conclusiones: No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la administración de probióticos y la reducción de la morbimortalidad ni una mejora en el desarrollo neurológico en prematuros menores de 32 semanas de gestación. Son necesarios estudios prospectivos con mayor potencia estadística para validar estos resultados.

Palabras clave: Probióticos, Morbimortalidad, Prematuridad, Enterocolitis necrotizante, Sepsis tardía, Neurodesarrollo.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction: Necrotizing enterocolitis, late-onset neonatal sepsis, and mortality are among the leading causes of morbidity and mortality in preterm neonates. The administration of probiotics has been proposed as a preventive strategy against these complications, particularly in those born before 32 weeks of gestation.

Objective: To determine whether the use of probiotics is associated with a reduction in morbidity and mortality and an improvement in neurodevelopment in preterm neonates under 32 weeks of gestation.

Methods: A retrospective, observational, and analytical study was conducted on a cohort of 145 preterm neonates under 32 weeks of gestation, born at Hospital Universitario de Getafe between 2013 and 2023. Two groups were compared based on whether or not they received probiotics. Morbidity and mortality were defined as the presence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and/or death. Neurodevelopment at 24 months corrected age was assessed using the Brunet-Lézine scale. Subgroup analyses were performed according to gestational age.

Results: Morbidity and mortality were observed in 15.2% of neonates who did not receive probiotics and in 18.2% of those who did, with no statistically significant difference ($p = 0,226$). Likewise, no significant differences were observed in neurodevelopment or in the gestational age subgroups.

Conclusions: No statistically significant association was found between probiotic administration and either a reduction in morbidity and mortality or an improvement in neurodevelopment in preterm neonates under 32 weeks of gestation. Further prospective studies with greater statistical power are needed to confirm these findings.

Keywords: Probiotics, Morbidity and mortality, Prematurity, Necrotizing enterocolitis, Late-onset sepsis, Neurodevelopment.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad se define como el nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, siendo una de las principales causas de morbilidad neonatal. La Organización Mundial de la Salud establece subcategorías dentro de esta definición: **prematuridad extrema** (<28 semanas), **muy prematuro** (28 a <32 semanas) y **prematuro moderado** (32 a 34 semanas) o **tardío** (34 a 36 semanas) (1).

A nivel mundial, la prematuridad representa un problema de salud pública de gran magnitud. En el año 2020 se estimó que 13,4 millones de niños nacieron antes de las 37 semanas de gestación, lo que equivalió a más de uno de cada diez nacimientos. Las complicaciones asociadas al parto prematuro constituyeron la principal causa de mortalidad en menores de cinco años, con cerca de 900.000 muertes anuales (2,3). Según la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de prematuridad ha sufrido un aumento en los últimos años, lo que ha motivado un interés creciente en su prevención, detección precoz y manejo clínico adecuado (4).

Los recién nacidos con una edad gestacional inferior a 32 semanas, considerados muy prematuros, presentan un riesgo considerablemente mayor de complicaciones médicas, de secuelas en el desarrollo y de muerte (5). Entre las complicaciones más frecuentes en este grupo, se encuentran la enterocolitis necrotizante (NEC) y la sepsis tardía (6).

La enterocolitis necrotizante (NEC) constituye una de las enfermedades gastrointestinales más graves en neonatos prematuros. Se caracteriza por una necrosis isquémica del intestino delgado y grueso, que permite la translocación de microorganismos entéricos al torrente sanguíneo, con el consiguiente riesgo de sepsis y muerte (7).

Se trata una enfermedad compleja, cuyo origen es multifactorial y aún no se conoce del todo. Se ha asociado principalmente a la inmadurez del sistema intestinal de los recién nacidos prematuros, concretamente a una barrera intestinal poco desarrollada, una colonización microbiana anómala y una respuesta inmunitaria inmadura, que en conjunto favorecen la aparición de esta patología (8). En resumen, se cree que la patogenia de esta enfermedad se debe a una interacción entre una microbiota intestinal alterada (caracterizada por una baja diversidad bacteriana), y una mucosa intestinal con una respuesta inmunitaria exagerada (7).

La sepsis tardía suele estar vinculada a la disbiosis intestinal, por lo que comparte mecanismos fisiopatológicos con la enterocolitis necrotizante (NEC), y aunque no todos los neonatos con NEC la desarrollan, en los casos más graves es una complicación prácticamente constante (9). Esta se define como aquella que se presenta después de las 72 horas de vida. Se caracteriza por la presencia de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo, debido a la translocación de microorganismos a la circulación que ocurre tras el daño en la mucosa provocado por la necrosis característica de la NEC, lo que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica que puede evolucionar hacia disfunción multiorgánica y muerte (10).

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino y desempeñan funciones clave en la digestión, el desarrollo del sistema inmunitario y la protección frente a patógenos (11).

En los recién nacidos a término, el proceso de colonización microbiana comienza al nacer, durante el parto vaginal, cuando el bebé entra en contacto con los microorganismos presentes en la vagina, la piel materna, así como con los del entorno. Esta exposición inicial constituye un evento crucial para la formación de una microbiota funcional y rica en especies beneficiosas. Además, se ve influenciada por otros factores tales como la lactancia materna. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros este proceso suele estar alterado debido a factores como el parto por cesárea, la hospitalización prolongada o la estancia en una unidad de cuidados intensivos, donde están expuestos a múltiples intervenciones y factores ambientales que pueden alterar significativamente el proceso de colonización microbiana. Como resultado, su microbiota es menos variada y presenta una mayor proporción de microorganismos potencialmente patógenos, lo que puede afectar al desarrollo intestinal, inmunológico e incluso neurológico (12–14).

Gracias a las mejoras continuas en los cuidados intensivos neonatales, la tasa de mortalidad de los recién nacidos ha disminuido considerablemente en las últimas décadas; no obstante, sigue habiendo un número significativo de casos, lo que refleja que la prematuridad continúa siendo un reto en el ámbito de la salud neonatal(11). Además, como consecuencia de esta mayor supervivencia, muchos de estos recién nacidos presentan secuelas, entre las que destacan las alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo. Estas alteraciones pueden estar condicionadas por diversos factores, entre ellos la inmadurez derivada de la propia prematuridad y factores ambientales asociados al entorno

clínico en el que se desarrollan sus primeras semanas de vida. En particular, se ha observado que la colonización microbiana temprana influye de forma determinante en el desarrollo neurológico durante las primeras etapas de la vida (15).

Este conjunto de complicaciones ha impulsado una creciente búsqueda de estrategias eficaces para prevenirlas. Una de las estrategias más prometedoras es el uso de **probióticos**, es decir, suplementos que contienen bacterias beneficiosas similares a las que se encuentran en el intestino de los lactantes nacidos a término. Se ha propuesto como una opción eficaz para favorecer la colonización temprana del intestino por microorganismos similares a los presentes en una microbiota sana (16–18).

Aunque existen estudios que respaldan la eficacia del uso de probióticos en recién nacidos prematuros, tanto en la mejora del neurodesarrollo como en la reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante y sepsis, los resultados no son del todo concluyentes, ya que algunos estudios difieren en sus resultados y aún no se ha llegado a un consenso claro en cuanto a su efectividad clínica.

La enterocolitis necrotizante (NEC) fue la enfermedad adquirida más común y grave del tracto gastrointestinal en recién nacidos prematuros, con una tasa de mortalidad asociada que osciló entre el 20 y el 30 % (18). Estudios previos mostraron que la administración de probióticos redujo significativamente su incidencia, pasando del 13 % al 4 % en algunos de ellos (19). De forma similar, también se observó una disminución en los casos de sepsis de aparición tardía, del 16 % al 7 % (20), así como en la mortalidad general, que descendió del 20 % al 2 % (21).

En conjunto, la morbilidad anual en prematuros con menos de 32 semanas de gestación —considerando NEC y/o sepsis tardía y/o muerte— se estima en torno al 40 %, lo que representa un desafío clínico de gran relevancia en el ámbito de la salud neonatal.

Actualmente, no se ha realizado ningún estudio que evalúe cómo influye la administración de probióticos sobre el conjunto de enterocolitis necrotizante, sepsis de aparición tardía y/o muerte, entendidas de forma global como morbilidad.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo analizar si su uso se asocia con una reducción de la morbilidad —entendida como la presencia de alguna de las tres complicaciones mencionadas previamente— en recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional. Para ello, se examinó la influencia de los probióticos en

la incidencia de morbilidad y mortalidad en prematuros menores de 32 semanas nacidos en el Hospital Universitario de Getafe entre los años 2013 y 2023.

HIPÓTESIS

Se partió de la hipótesis de que un 40% de los prematuros nacidos con menos de 32 semanas de gestación desarrollarán sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y/o fallecerán si no reciben probióticos, y que esta proporción se reducirá al 20% en aquellos que sí los reciben.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal del presente estudio fue comparar la proporción de pretérminos menores de 32 semanas de gestación con sepsis tardía y/o enterocolitis necrotizante y/o muerte que recibieron probióticos frente a los que no lo recibieron, en el Hospital Universitario de Getafe entre los años 2013 y 2023.

Objetivos secundarios

- Realizar un análisis de subgrupos que compare la morbilidad (sepsis tardía y/o enterocolitis necrotizante y/o muerte) presentada entre pretérminos de ≤ 30 semanas y de 30+1-32 semanas de edad gestacional que recibieron probióticos frente a los que no.
- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio (sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, seguimiento del embarazo, tipo de parto).
- Estudiar el desarrollo psicomotor en estos pretérminos menores de 32 semanas de gestación mediante la escala Brunet-Lezine a los 24 meses de edad gestacional corregida, y comparar los resultados en los que recibieron probióticos frente a los que no.
- Realizar un análisis que compare el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad gestacional corregida mediante la escala Brunet-Lezine en estos prematuros divididos en dos subgrupos, de ≤ 30 semanas y de 30+1-32 semanas de edad gestacional que recibieron probióticos frente a los que no.

METODOLOGÍA

Diseño

Para cumplir con los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal de 2 grupos o cohortes.

Por un lado, la cohorte de los prematuros que recibieron probióticos y por otra parte la cohorte de los que no lo recibieron.

Ámbito y Población de estudio

Recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor o igual a 32 semanas, nacidos en el Hospital Universitario de Getafe entre los años 2013 y 2023.

Los criterios de inclusión que se tuvieron en consideración fueron:

- Prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas.
- Nacidos en el hospital universitario de Getafe.

Los criterios de exclusión que se tuvieron en consideración fueron:

- Recién nacidos con más de 32 semanas de gestación.
- Prematuros que no acudieron a las citas programadas para la evaluación del neurodesarrollo, imposibilitando así la recogida de datos completos sobre esta variable.
- Recién nacidos que fallecieron durante los primeros días de vida.
- Prematuros con infección adquirida intrauterina.
- Prematuros con malformaciones congénitas mayores o problemas intestinales congénitos.
- Pretérminos en los que se limitó el esfuerzo terapéutico.

Tamaño muestral

El **tamaño muestral** estimado para llevar a cabo este estudio de cohortes, considerando una proporción de morbimortalidad del 40% en el grupo que no recibió probióticos y del 20% en el grupo que sí los recibieron, con una potencia del 80% y un intervalo de confianza del 95%, fue de 82 pacientes por grupo, 164 en total.

Sin embargo, no se contó con suficientes pacientes para cumplir con el tamaño muestral, y el estudio se llevó a cabo con 145 pacientes.

Selección y definición de Variables:

Las variables principales del estudio incluyeron la administración de probióticos y la presencia de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante (NEC) y/o muerte. Estas variables se analizaron tanto de forma individual como agrupadas bajo el concepto de morbimortalidad (presencia de al menos uno de estos tres eventos).

La variable de exposición fue la administración de probióticos. Esta se consideró como una variable cualitativa dicotómica, clasificada como "sí" o "no", según si el prematuro había recibido o no probióticos durante su estancia hospitalaria.

Las variables de resultado principales fueron también cualitativas dicotómicas: se registró si el neonato había desarrollado sepsis tardía, NEC o si había fallecido. A partir de estas se definió una variable compuesta de morbimortalidad, también dicotómica, que agrupó a los prematuros que presentaron al menos una de estas tres condiciones y a los que no.

Entre las variables secundarias, se recogieron características clínicas y sociodemográficas de los prematuros. Se registró la edad gestacional al nacimiento, expresada en semanas completas, como una variable cuantitativa discreta. El peso al nacimiento se anotó en gramos, y se consideró una variable cuantitativa continua. También se tuvo en cuenta el sexo del recién nacido, clasificado como varón o mujer, así como si el embarazo había sido o no controlado mediante seguimiento obstétrico, variable considerada cualitativa dicotómica.

Además, se analizó el tipo de parto, distinguiendo entre parto vaginal o cesárea, y se estableció una categorización adicional por grupos de edad gestacional, diferenciando a los prematuros nacidos con ≤ 30 semanas, y aquellos entre las 30+1 y 32+0 semanas. Por último, se evaluó el desarrollo psicomotor de los prematuros a los 24 meses de edad gestacional corregida mediante la escala Brunet-Lezine, obteniéndose una puntuación cuantitativa discreta en una escala de 0 a 100 puntos. (Anexo 2: tabla de variables)

Recogida de datos

Los datos utilizados en este estudio fueron obtenidos a partir de las historias clínicas informatizadas (HCIS) del Hospital Universitario de Getafe. Se incluyeron los neonatos nacidos antes de las 32 semanas de gestación entre los años 2013 y 2023.

La información obtenida fue trasladada a una base de datos seudonimizada elaborada por la estudiante. Esta base constó de dos partes: una primera con los datos identificativos

codificados, que fue custodiada exclusivamente por el tutor clínico y almacenada en la carpeta Z del servidor del hospital, sin salir en ningún momento del entorno institucional; y una segunda base, completamente anonimizada, que fue utilizada para el análisis estadístico.

Durante este proceso se garantizó la confidencialidad de los participantes, cumpliendo con la normativa vigente en materia de protección de datos personales y con las directrices éticas establecidas.

Análisis estadístico

Para llevar a cabo el objetivo principal, y comparar la proporción de pretérminos menores de 32 semanas de gestación que presentaron sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y/o muerte (morbimortalidad), según hubieran recibido o no probióticos, se utilizó el Test exacto de Fisher.

Para abordar los objetivos secundarios se realizó lo siguiente:

- **Análisis descriptivo** de las características sociodemográficas de la población de estudio (sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, seguimiento del embarazo y tipo de parto). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (n y %). Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) si seguían una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso contrario. La normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.
- **Análisis de subgrupos**, comparando la morbimortalidad en dos rangos de edad gestacional: ≤ 30 semanas y de 30+1-32semanas, en función de la administración de probióticos. Para estas comparaciones se empleó la prueba de Chi-cuadrado, o el Test exacto de Fisher cuando las frecuencias fueron demasiado pequeñas.
- **Evaluación del desarrollo psicomotor** a los 24 meses de edad gestacional corregida, mediante la escala Brunet-Lezine. Se compararon los resultados obtenidos entre los pretérminos que recibieron probióticos y los que no, también diferenciando por grupo de edad gestacional (≤ 30 semanas vs 30+1-32semanas). Para este análisis se aplicó la prueba U de Mann-Whitney ya que no cumplían criterios de normalidad.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el software **Jamovi** (versión 2), y se empleó **SPSS v23 (IBM)** como herramienta complementaria para la verificación de resultados.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El trabajo fue aprobado con resolución positiva por el Comité de ética e investigación con medicamentos del Hospital Universitario de Getafe, con fecha de 31 de Octubre de 2024 y con código 60/24. Se pidió exención de solicitar consentimiento informado por ser un estudio descriptivo, retrospectivo y con riesgo nulo para los sujetos.

Se realizó cumpliendo las leyes y respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 213 historias clínicas de recién nacidos pretérmino ingresados en el Hospital Universitario de Getafe entre los años 2013 y 2023. Un total de 68 pacientes fueron excluidos del estudio por diversos motivos: 28 por presentar una edad gestacional superior a 32 semanas, 38 por no haber acudido a las citas programadas para la evaluación del desarrollo psicomotor, y 2 por fallecimiento en los primeros días de vida. Finalmente, el estudio se llevó a cabo sobre una muestra de **145 pacientes**.

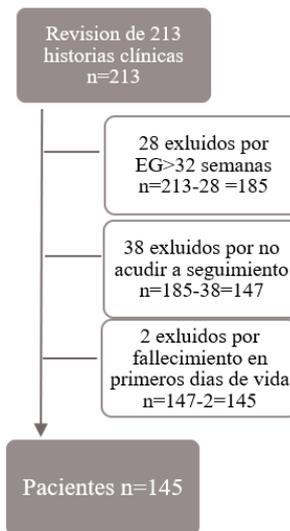


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de paciente.

Descripción de la muestra del estudio

• **Variables sociodemográficas:**

En primer lugar, se describen las variables correspondientes a las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en la muestra.

La muestra del presente estudio estuvo compuesta por un total de 145 neonatos pretérmino, de los cuales el 65,5 % fueron varones ($n = 95$) y el 34,5 % mujeres ($n = 50$).

Dividiendo la muestra en dos subgrupos según su edad gestacional, el 39,3 % de los recién nacidos se incluyeron en el subgrupo de ≤ 30 semanas ($n = 57$), mientras que el 60,7 % restante ($n = 88$) lo hicieron en el de 30+1- 32 semanas.

Respecto al seguimiento del embarazo, el 97,9 % de los embarazos ($n = 142$) fueron controlados durante la gestación, y solo el 2,1 % ($n = 3$) carecieron de seguimiento prenatal.

En cuanto al tipo de parto, el 62,8 % fueron cesáreas ($n = 91$) y el 37,2 % partos vaginales ($n = 54$).

Para facilitar el análisis estadístico, la edad gestacional se transformó a formato decimal, convirtiendo los días adicionales en su equivalente en semana. Por ejemplo, 30 semanas y 2 días se expresaron como 30,3 semanas ($30 + (2/7) = 30,28$). Dado que la variable no seguía una distribución normal (test de Shapiro-Wilk, $p < 0,001$), se emplearon medidas no paramétricas. La mediana fue de 30,6 semanas (equivalente a 30 semanas y 4 días),

con un percentil 25 (P25) de 29,3 semanas (29 semanas y 2 días) y un percentil 75 (P75) de 31,3 semanas (31 semanas y 2 días), lo que supone un rango intercuartílico (RIC) de 2 semanas. Los valores oscilaron entre 26,7 semanas (26 semanas y 5 días) y 32 semanas exactas.

El peso medio al nacimiento fue de 1390 gramos (DE= 315), con un mínimo de 500 y un máximo de 2050 gramos.

Según el test de Shapiro-Wilk, la edad gestacional no presentó una distribución normal ($p < 0,001$), mientras que el peso al nacimiento sí lo hizo ($p = 0,529$).

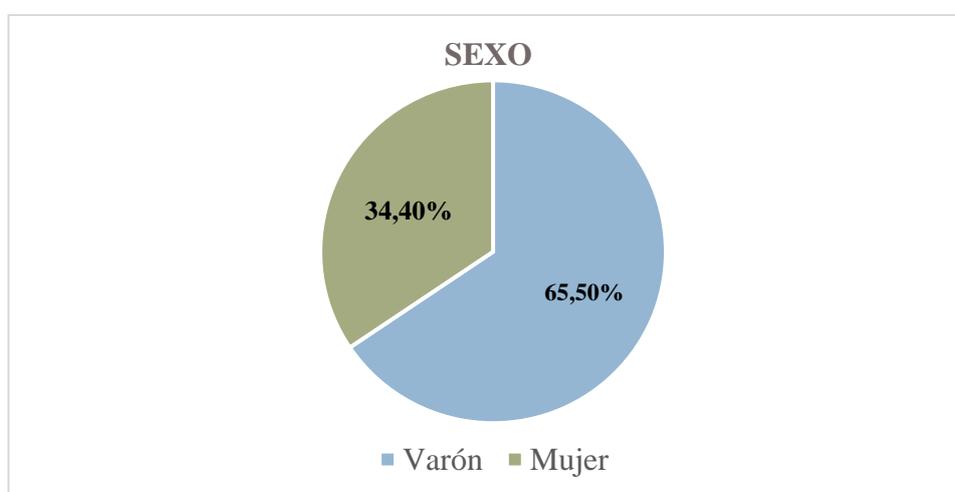


Gráfico 1: Frecuencias relativas del género de los pacientes (n=145)

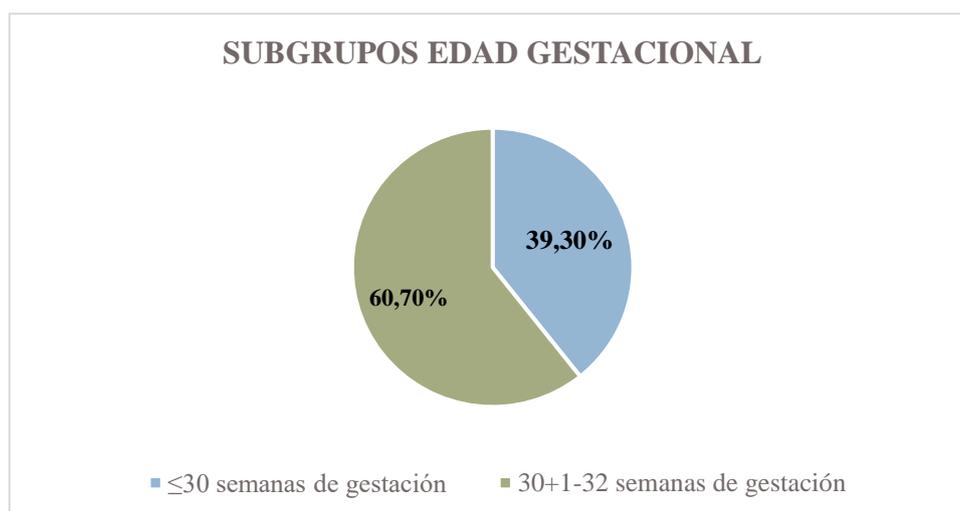


Gráfico 2: Frecuencias relativas de los Subgrupos de Edad Gestacional de los pacientes (n=145)



Gráfico 3: Frecuencias relativas del Seguimiento de Embarazo (n=145)

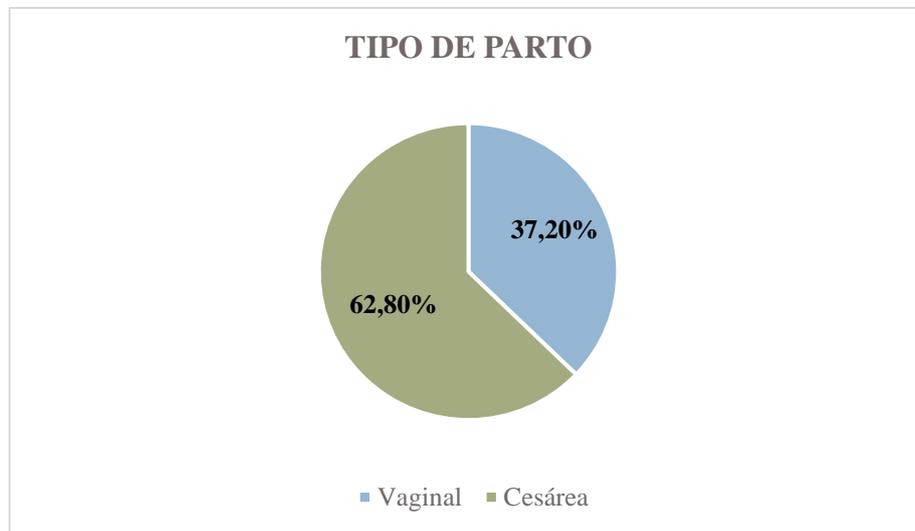


Gráfico 4: Frecuencias relativas de Tipos de Parto (n=145)

Variable	N	Mediana	P25	P75	RIC
Edad Gestacional (semanas)	145	30,6	29,3	31,3	2,0
Variable	N	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Peso al nacimiento (g)	145	1390	315	500	2050

Tabla 1: Descripción de Edad gestacional y peso al nacimiento. (El p-valor de la prueba de Shapiro-Wilk muestra que los datos de edad gestacional no sigue una distribución normal y que el peso al nacimiento si lo hace).

- **Variables clínicas:**

En segundo lugar, se describen las variables correspondientes a las **características clínicas** de los pacientes incluidos en la muestra.

El 45,5 % de los pacientes (n = 66) recibieron la administración de probióticos durante su hospitalización, mientras que el 54,5 % (n = 79) no los recibieron.

La sepsis de aparición tardía fue la patología más frecuente, presente en el 12,4 % de los neonatos (n = 18). La enterocolitis necrotizante (NEC) se registró en el 2,8 % de los casos (n = 4), y tan solo se notificó un caso de fallecimiento (0,7 %).

Finalmente, la tasa de morbimortalidad —definida como la aparición de NEC y/o sepsis tardía y/o muerte— fue del 13,8 % (n = 20).

En cuanto al desarrollo neurológico a los 24 meses de edad gestacional corregida, evaluado mediante la escala Brunet-Lezine, la mediana fue de 94 puntos, con un percentil 25 (P25) de 89 y un percentil 75 (P75) de 98, lo que supone un rango intercuartílico (RIC) de 9 puntos. Dado que los datos no seguían una distribución normal (test de Shapiro-Wilk, $p < 0,001$), se emplearon medidas no paramétricas para describir la variable.

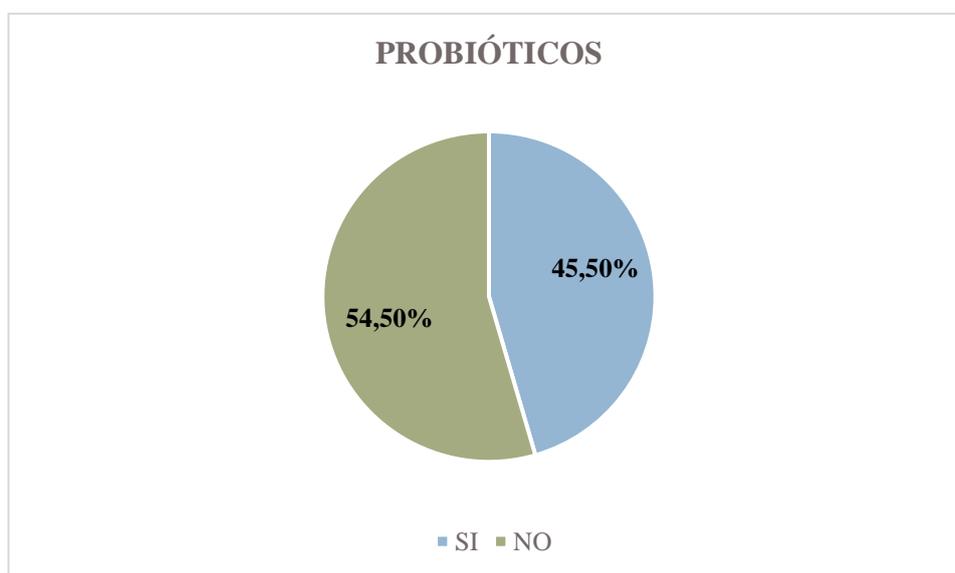


Gráfico 5: Frecuencias relativas de los pacientes que recibieron probióticos (n=145)

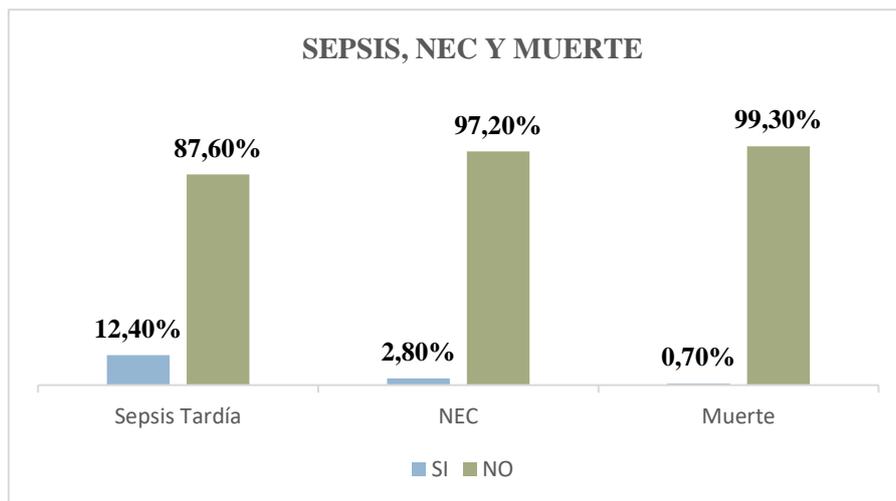


Gráfico 6: Frecuencias relativas de sepsis, NEC y muerte (n=145)



Gráfico 7: Frecuencias relativas de morbimortalidad (n=145)

Variabes	N	Mediana	P25	P75	RIC
Escala Bruzet-Lezine	145	94	89	98	9

Tabla 2: Descripción de los resultados obtenidos en la escala Bruzet-Lezine a los 24 meses de edad gestacional corregida. (El p-valor de la prueba de Shapiro-Wilk muestra que los resultados de la escala no presentan una distribución normal).

Asociación entre el uso de probióticos y la morbimortalidad

Se analizó la relación entre la **administración de probióticos y la presencia de morbimortalidad** (definida como sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y/o muerte) mediante la prueba exacta de Fisher. El análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron y no recibieron probióticos ($p = 0,226$), por

lo que no se evidenció una asociación significativa entre ambas variables. La prueba de Chi-cuadrado también se calculó, obteniendo un valor de ($p = 0,161$), aunque sus resultados podrían estar limitados al tratarse de tablas de contingencia de 2x2 con algunas frecuencias bajas.

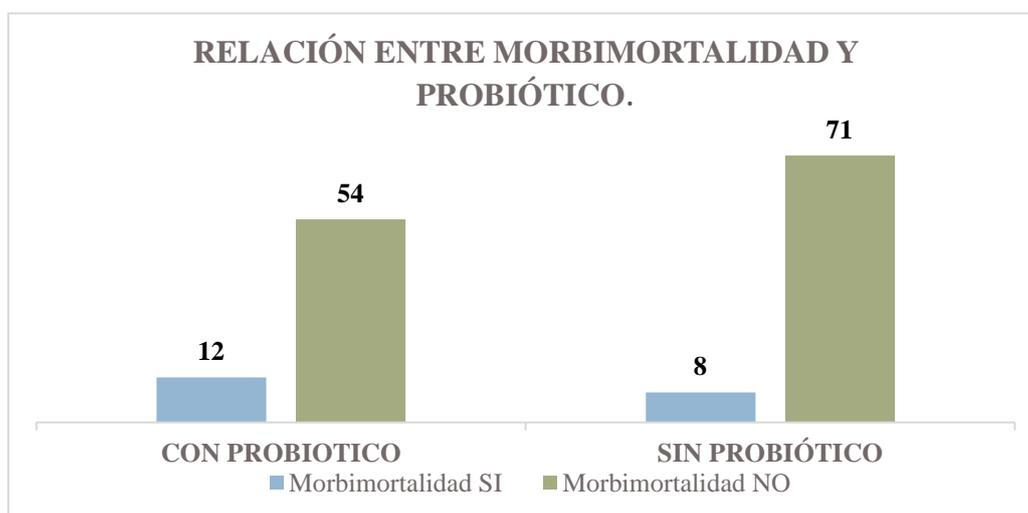


Gráfico 8: Frecuencia absoluta de morbilidad en los grupos con y sin probióticos ($n=145$)

Probióticos	Morbimortalidad Si	Morbimortalidad No	Total	Test exacto de Fisher
Sí	12	54	66	
No	8	71	79	
Total	20	125	145	p = 0,226

Tabla 3: Tablas de contingencia y valor de Text exacto de Fisher para detectar diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la morbilidad y la administración de probióticos.

Asociación entre el uso de probióticos y morbilidad por subgrupos de edad gestacional

- **Primer grupo: ≤ 30 semanas de edad gestacional:**

Se analizó la relación entre la administración de probióticos y la morbilidad en el primer subgrupo de pretérminos con edad gestacional ≤ 30 semanas ($n = 57$). De los 32 prematuros que recibieron probióticos, 8 presentaron morbilidad (25,0%), mientras que entre los 25 que no los recibieron, la morbilidad se presentó en 6 casos (24,0%).

El análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 1,000$). La prueba de Chi-cuadrado también se calculó, obteniendo un valor de ($p = 0,931$), aunque sus resultados podrían estar limitados al tratarse de tablas de 2x2 además de bajas frecuencias en algunas de las celdas analizadas.

<i>Probióticos</i>	<i>Morbimortalidad Si</i>	<i>Morbimortalidad No</i>	<i>Total</i>	<i>Test exacto de Fisher</i>
<i>Sí</i>	8	24	32	
<i>No</i>	6	19	25	
<i>Total</i>	14	43	57	p = 1,000

Tabla 4: Tablas de contingencia y valor de Test exacto de Fisher para detectar diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la morbilidad y la administración de probióticos en primer grupo de edad gestacional.

- **Segundo grupo: 30+1- 32 semanas de edad gestacional:**

Se analizó la relación entre la administración de probióticos y la morbilidad en prematuros con edad gestacional entre 30+1 y 32 semanas ($n = 88$). De los 34 prematuros que recibieron probióticos, 4 presentaron morbilidad (11,8 %), mientras que entre los 54 que no los recibieron, la morbilidad se presentó en 2 casos (3,7 %).

El análisis mediante la prueba exacta de Fisher no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,200$). La prueba de Chi-cuadrado también se calculó, obteniendo un valor de ($p = 0,144$), aunque sus resultados podrían estar limitados por la baja frecuencia en algunas de las celdas analizadas.

En ninguno de los dos subgrupos analizados se observó una diferencia estadísticamente significativa en la morbilidad entre los prematuros que recibieron probióticos y los que no.

<i>Probióticos</i>	<i>Morbimortalidad Si</i>	<i>Morbimortalidad No</i>	<i>Total</i>	<i>Test exacto de Fisher</i>
<i>Sí</i>	4	30	34	
<i>No</i>	2	52	54	
<i>Total</i>	6	82	88	P = 0,200

Tabla 5: Tablas de contingencia y valor de Test exacto de Fisher para detectar diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la morbilidad y la administración de probióticos en segundo grupo de edad gestacional.

Asociación entre el uso de probióticos y el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad gestacional corregida

Se analizó si existían diferencias en el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad gestacional corregida, medido mediante la escala Brunet-Lezine, entre los prematuros que recibieron probióticos y aquellos que no.

Dado que la variable Brunet-Lezine no sigue una distribución normal, según el test de Shapiro-Wilk ($p < 0,001$), se utilizó la **prueba U de Mann-Whitney**.

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,638$). En la [Tabla 6] se muestra la distribución de las puntuaciones mediante un gráfico de cajas. Las medianas (representadas como la línea que hay en la mitad de cada caja) fueron similares en ambos grupos, lo que indica que no hubo grandes diferencias en los resultados. Sin embargo, en el grupo que recibió probióticos se observa una mayor variabilidad en las puntuaciones, con algunos valores más extremos.

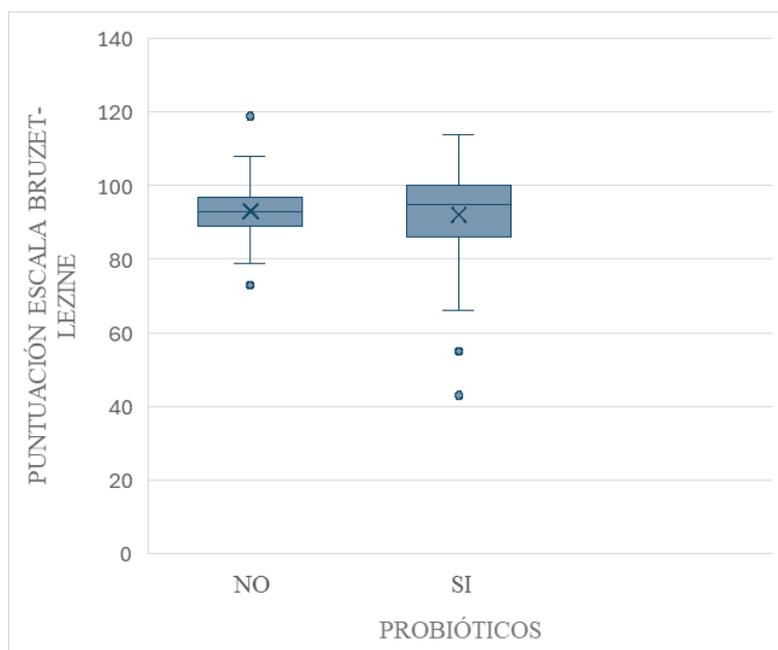


Gráfico 9: Distribución de la puntuación Brunet-Lezine a los 24 meses en función del uso de probióticos.

Comparación	Prueba	p-valor
Brunet-Lezine (Probiótico Si/No)	U de Mann-Whitney	0,638

Tabla 6: Resultado de la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de la puntuación Brunet-Lezine entre neonatos que recibieron probióticos y los que no.

Asociación entre el uso de probióticos y el desarrollo psicomotor por subgrupos de edad gestacional

- **Primer grupo: ≤ 30 semanas de edad gestacional:**

Se analizó si existían diferencias en el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad corregida, medido mediante la escala Brunet-Lezine, entre los prematuros de ≤ 30 semanas de edad gestacional que recibieron probióticos y los que no.

En este subgrupo, los prematuros que no recibieron probióticos presentaron una media de 94,4 puntos y una mediana de 93,0, mientras que aquellos que sí los recibieron obtuvieron una media de 90,7 puntos y una mediana de 93,5. Las puntuaciones fueron, por tanto, similares en ambos grupos, sin diferencias relevantes desde el punto de vista clínico.

Dado que la variable no seguía una distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica **U de Mann-Whitney**, que no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,520$).

<i>Comparación</i>	<i>Prueba</i>	<i>p-valor</i>
<i>Bruzet-Lezine (Probiótico Si/No)</i>	U de Mann-Whitney	0,520

Tabla 7: Resultado de la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de la puntuación Brunet-Lezine entre neonatos que recibieron probióticos y los que no en primer grupo de edad gestacional.

- **Segundo grupo: 30+1- 32 semanas de edad gestacional:**

También se analizó el desarrollo psicomotor en el subgrupo de prematuros con edad gestacional entre 30+1 y 32 semanas, en función de la administración de probióticos.

En este grupo, los prematuros que no recibieron probióticos obtuvieron una media de 92,5 puntos y una mediana de 93,0 en la escala Brunet-Lezine, mientras que aquellos que sí los recibieron alcanzaron una media de 93,6 puntos y una mediana de 95,5. Aunque se aprecian puntuaciones ligeramente superiores en el grupo con probióticos, las diferencias no fueron clínicamente relevantes.

Dado que los datos no seguían una distribución normal, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,259$).

En ambos subgrupos de edad gestacional (≤ 30 semanas y 30+1 a 32 semanas), las puntuaciones en la escala Brunet-Lezine fueron similares entre los prematuros que recibieron probióticos y los que no. En ninguno de los dos casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

<i>Comparación</i>	<i>Prueba</i>	<i>p-valor</i>
<i>Brunet-Lezine (Probiótico Sí/No)</i>	U de Mann-Whitney	0,259

Tabla 8: Resultado de la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de la puntuación Brunet-Lezine entre neonatos que recibieron probióticos y los que no en segundo grupo de edad gestacional.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo analizar si la administración de probióticos en neonatos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional se asociaba con una menor morbilidad, entendida como la aparición de sepsis de inicio tardío y/o enterocolitis necrotizante y/o muerte.

Se partió de la hipótesis de que hasta un 40 % de los neonatos pretérmino menores de 32 semanas desarrollarían sepsis tardía y/o enterocolitis necrotizante y/o fallecerían si no recibían probióticos, y que esta proporción se reduciría al 20 % en aquellos que sí los recibían. Sin embargo, los resultados mostraron una morbilidad del 15,2 % en el grupo que no recibió probióticos frente al 18,2 % en el grupo que sí los recibió, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística ($p = 0,226$), por lo que no se evidenció una relación concluyente entre ambas variables.

Diversos estudios han señalado que el uso de probióticos en recién nacidos prematuros puede ser beneficioso para reducir diferentes complicaciones clínicas. La mayoría de las revisiones y metaanálisis publicados coinciden en que la administración de probióticos se asocia con una disminución significativa en la incidencia de la enterocolitis necrotizante (NEC). Por ejemplo, Bi et al. (2019), en un metaanálisis de 34 ensayos clínicos con un total de 8.946 neonatos, reportaron una incidencia de NEC del 3,54 % en el grupo que recibió probióticos frente al 6,23 % en el grupo control (22,23). En esta muestra, la incidencia fue del 3,0 % en el grupo que recibió probióticos y del 2,5 % en el grupo que no los recibió.

También se ha documentado la utilidad de los probióticos en la prevención de la sepsis de aparición tardía, especialmente en neonatos alimentados con leche materna. En un metaanálisis realizado por Aceti et al. (2017), que incluyó a 5.868 recién nacidos prematuros, se observó una incidencia de sepsis del 13,6 % en el grupo que recibió probióticos frente al 17,2 % en el grupo control (24). En esta muestra, sin embargo, la incidencia fue del 15,2 % en el grupo que recibió probióticos y del 10,1 % en el grupo que no los recibió, mostrando una tendencia contraria a la descrita en la literatura.

Asimismo, algunos trabajos señalan una posible reducción de la mortalidad asociada al uso de probióticos en recién nacidos prematuros, como Morgan et al. (2020), en una revisión sistemática y metaanálisis en red que incluyó a 15.712 lactantes, observaron una menor mortalidad en el grupo que recibió probióticos en comparación con el grupo control, con una reducción de hasta el 2,2 % de muertes (25). En la muestra analizada en el presente estudio, la mortalidad fue baja en ambos grupos: del 0,0 % en los recién nacidos que recibieron probióticos y del 1,3 % en aquellos que no los recibieron.

Mientras que en estos estudios cada complicación se analiza por separado, en el presente trabajo se agruparon bajo una única variable denominada morbilidad. En la muestra analizada, el uso de probióticos no se relacionó con una reducción de la morbilidad, por lo que no se estableció una diferencia estadísticamente relevante.

Además de analizar la morbilidad, el estudio también exploró si existía alguna relación entre el uso de probióticos y el desarrollo neurológico a largo plazo. Algunos trabajos recientes han sugerido que la microbiota intestinal podría influir en el desarrollo cerebral en neonatos prematuros. Sin embargo, estas hipótesis se basan en observaciones y no en resultados estadísticos concluyentes (11,15). Por el contrario, estudios que han evaluado esta relación de forma directa no encontraron diferencias significativas entre los prematuros que recibieron probióticos y los que no, en cuanto a su desarrollo neurológico posterior. Jacobs et al. (2017), en un seguimiento de 735 niños prematuros incluidos en un ensayo clínico aleatorizado, observaron que la proporción de supervivientes sin alteraciones neurosensoriales mayores fue similar en ambos grupos: 75,3 % en los que recibieron probióticos frente a 74,9 % en el grupo placebo. Aunque utilizaron herramientas distintas a las empleadas en el presente estudio —como las escalas Bayley-III y WPPSI-III— y analizaron variables que no coinciden exactamente con las de este trabajo, todas ellas están relacionadas con el neurodesarrollo. Sus resultados coinciden

con los de esta muestra, en la que tampoco se observaron diferencias significativas en el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad corregida (26).

En resumen, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos planteados. Ni la morbilidad ni el desarrollo psicomotor a los 24 meses corregidos mostraron variaciones relevantes entre los grupos con y sin probióticos. Esta misma tendencia se observó también en los análisis por subgrupos según la edad gestacional.

Este estudio presentó algunas limitaciones metodológicas que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Entre ellas destacan el tamaño muestral reducido y la distribución desigual entre los grupos con y sin probióticos, lo que podría haber disminuido la potencia estadística. Asimismo, no se contemplaron posibles variables de confusión, como el tipo de lactancia o el uso de antibióticos durante la hospitalización, que podrían haber influido en los resultados.

A estas limitaciones se suman diversas dificultades durante el desarrollo del estudio, principalmente relacionadas con la recopilación y organización de los datos. Debido al carácter retrospectivo del diseño, fue necesario revisar un elevado número de historias clínicas, algunas de las cuales contenían información incompleta o incorrectamente registrada, lo que podría haber introducido un sesgo de información. Además, se produjo una pérdida de seguimiento en ciertos casos, lo que limitó el análisis del desarrollo neurológico a largo plazo y puede haber generado un sesgo de selección, al excluirse a los pacientes que no acudieron a las evaluaciones. Por otro lado, fue necesario transformar algunas variables, como la edad gestacional en semanas y días, para facilitar su análisis estadístico, lo que podría haber supuesto cierta pérdida de precisión en la medición.

Este trabajo aporta una visión actualizada sobre el uso de probióticos en neonatos prematuros, analizando su posible relación con la morbilidad y el desarrollo neurológico a largo plazo. A diferencia de trabajos previos, se abordó la morbilidad como una variable compuesta (que incluye enterocolitis necrotizante, sepsis tardía y muerte), lo que permite una valoración más global del estado clínico. Además, se incorporó una herramienta estandarizada para evaluar el desarrollo psicomotor a los dos años, algo poco frecuente en estudios similares.

Este estudio cumple el objetivo de bienestar y buena salud (Objetivos de Desarrollo Sostenible, ONU 2015), ya que profundiza en el conocimiento sobre los factores que

pueden influir en la morbilidad y el desarrollo neurológico en neonatos prematuros. Evaluar el posible impacto de intervenciones como los probióticos permite identificar estrategias que puedan mejorar la atención y los resultados en esta población, contribuyendo así a una atención más eficaz y orientada a la prevención de complicaciones graves.

Pese a que los resultados no muestran una asociación significativa entre esta intervención y la reducción de la morbilidad o la mejora del desarrollo neurológico, este estudio pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en esta línea. Sería interesante realizar estudios con un diseño prospectivo y muestras más amplias, que permitan evaluar con mayor precisión el posible efecto de los probióticos, teniendo en cuenta además otros factores como el tipo de alimentación, el uso de antibióticos o los diferentes tipos de probióticos.

CONCLUSIÓN

La administración de probióticos no muestra una asociación estadísticamente significativa con la reducción de la morbilidad —definida como la aparición de enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal de aparición tardía y/o muerte— en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. Tampoco se observan diferencias significativas en el desarrollo psicomotor a los 24 meses de edad corregida, evaluado mediante la escala Brunet-Lezine, entre los que reciben probióticos y los que no.

Los análisis por subgrupos de edad gestacional (≤ 30 semanas y 30+1 a 32 semanas), realizados según la administración o no de probióticos, no muestran diferencias relevantes ni en la morbilidad ni en el desarrollo neurológico a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulkarni T, Majarikar S, Deshmukh M, Ananthan A, Balasubramanian H, Keil A, et al. Probiotic sepsis in preterm neonates—a systematic review. *Eur J Pediatr.* junio de 2022;181(6):2249-62.
2. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet.* octubre de 2023;402(10409):1261-71.
3. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* septiembre de 2018;45(3):565-77.
4. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* febrero de 2022;6(2):106-15.
5. Zeng S, Ying J, Li S, Qu Y, Mu D, Wang S. First 1000 Days and Beyond After Birth: Gut Microbiota and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Front Microbiol.* 21 de junio de 2022;13:905380.
6. Deshmukh M, Patole S. Current Status of Probiotics for Preterm Infants. *Indian J Pediatr.* julio de 2021;88(7):703-8.
7. Duess JW, Sampah ME, Lopez CM, Tsuboi K, Scheese DJ, Sodhi CP, et al. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes.* 15(1):2221470.
8. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PL. Pathogenesis of NEC: Role of the Innate and Adaptive Immune Response. *Semin Perinatol.* febrero de 2017;41(1):15-28.
9. Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, Sai T, Pradhan A, Alugula S, et al. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. *Cureus.* 15(9):e45530.
10. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 12 de junio de 2020;54(2):142-58.

11. Beghetti I, Barone M, Brigidi P, Sansavini A, Corvaglia L, Aceti A, et al. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review. *Front Nutr.* 8 de agosto de 2023;10:1241303.
12. Poindexter B, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, Cummings J, Hand I, Adams-Chapman I, Aucott SW, et al. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics.* 1 de junio de 2021;147(6):e2021051485.
13. Lai MY, Chang YH, Lee CC, Group (NEMO) NMOS. The impact of gut microbiota on morbidities in preterm infants. *Kaohsiung J Med Sci.* 2024;40(9):780-8.
14. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci.* 27 de enero de 2023;24(3):2471.
15. Sha C, Jin Z, Ku SY, Kogosov AS, Yu S, Bergese SD, et al. Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Impairments: Microbiome, Gut, and Brain Entanglements. *Biomolecules.* 4 de octubre de 2024;14(10):1254.
16. He P, Yu L, Tian F, Chen W, Zhang H, Zhai Q. Effects of Probiotics on Preterm Infant Gut Microbiota Across Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 20 de mayo de 2024;15(6):100233.
17. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 de abril de 2021;320(4):G411-9.
18. Güney-Varal İ, Köksal N, Özkan H, Bağcı O, Doğan P. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: a randomized controlled trial in a tertiary care unit. *Turk J Pediatr.* 2017;59(1):13.
19. Hui Y, Smith B, Mortensen MS, Krych L, Sørensen SJ, Greisen G, et al. The effect of early probiotic exposure on the preterm infant gut microbiome development. *Gut Microbes.* 1 de enero de 2021;13(1):1951113.

20. Baucells BJ, Sebastiani G, Herrero-Aizpurua L, Andreu-Fernández V, Navarro-Tapia E, García-Algar O, et al. Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant. *Sci Rep.* 26 de junio de 2023;13(1):10344.
21. Zhang Y, Xu Q, Zhang F, Sun C. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. Iqhrammullah M, editor. *J Clin Pharm Ther.* 8 de mayo de 2023;2023:1-15.
22. Dai Y, Yu Q, Zhang F, Ma K, Yan X, Chen W, et al. Effect of probiotics on necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr.* 27 de marzo de 2025;25:237.
23. Bi L wee, Yan B lei, Yang Q yu, Li M miao, Cui H lei. Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* octubre de 2019;35(10):1143-62.
24. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, Gori D, Barone G, Callegari ML, et al. Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low Birth Weight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 22 de agosto de 2017;9(8):904.
25. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* agosto de 2020;159(2):467-80.
26. Jacobs SE, Hickey L, Donath S, Opie GF, Anderson PJ, Garland SM, et al. Probiotics, prematurity and neurodevelopment: follow-up of a randomised trial. *BMJ Paediatr Open.* 25 de noviembre de 2017;1(1):e000176.

ANEXOS

Anexo 1: Resolución positiva de CEIm



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
(CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. **Óscar Peñuelas Rodríguez**, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 31 de octubre de 2024 (A10/24) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Paula Díaz Othon, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: "**Influencia de la administración de probióticos sobre la morbilidad de los neonatos nacidos con menos de 32 semanas de gestación**".

- **Protocolo:** *Versión 1.0, septiembre 2024*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Paula Díaz Othon, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuya tutora es la Dra. Irene Cuadrado Pérez, del Servicio de Pediatría de nuestro centro.

Lo que firmo en Getafe, a 31 de octubre 2024.

Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

Anexo 2: Tabla de variables

VARIABLES	Tipo de variable	Categorías o unidades	Explicación
PRINCIPALES			
Administración de probióticos (cohorte de estudio)	Variable de agrupación Cualitativa dicotómica	Sí / No	Variable de agrupación que define la exposición del neonato al probiótico.
SEPSIS	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Diagnóstico clínico de sepsis tras los primeros días de vida.
MUERTE	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Fallecimiento del neonato durante el periodo neonatal.
NEC	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Diagnóstico clínico de NEC según los criterios establecidos.
MORBIMORTALIDAD (NEC o sepsis tardía o muerte)	Variable principal combinada Cualitativa dicotómica	Sí / No	Variable que agrupa NEC, sepsis tardía y/o muerte.
SECUNDARIAS			
Grupo de edad gestacional	Cualitativa dicotómica	≤30 semanas/ 30+1-32 semanas	Clasificación según la edad gestacional al nacer.
Sexo	Cualitativa dicotómica	Varón/Mujer	Sexo biológico del recién nacido.
Peso al nacimiento	Cuantitativa continua	Gramos	Sexo biológico del recién nacido.
Edad gestacional	Cuantitativa continua (convertida)	En semanas decimales	Peso del neonato al nacer registrado en la historia clínica.
Seguimiento del embarazo	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Indica si hubo control prenatal adecuado.
Tipo de parto	Cualitativa dicotómica	Vaginal/Cesárea	Vía por la que se produjo el nacimiento.
Puntuación en la escala Bruzet-Lezine	Cuantitativa discreta	0-150	Puntuación obtenida a los 24 meses corregidos para evaluar el desarrollo psicomotor.