



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD EN CUIDADO ENFERMERO EN NEONATOLOGÍA**

**EFICACIA DEL USO DE PROBIÓTICO PARA LA PREVENCIÓN DE
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y LA MORTALIDAD EN RECIÉN
NACIDO PREMATURO**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CUIDADO ENFERMERO EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTADO POR:

**Lic. MARTIN FLORES, DINA ISABEL
Lic. RONDÓN ZORRILLA, SUSY ZULEMA**

ASESORA: Dra. PÉREZ SIGUAS, ROSA EVA

**LIMA - PERÚ
2018**

DEDICATORIA

A nuestros hijos, que son el motivo de lucha para seguir mejorando y quienes nos dan la fuerza para seguir superándonos.

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirnos la vida, a nuestros padres que nos formaron y gracias a ellos alcanzamos nuestros logros, en especial a nuestros esposos que nos apoyaron a continuar nuestras metas y finalmente pudiéramos graduarnos como especialistas.

ASESORA:
Dra. Rosa Eva, Pérez Siguas

JURADO

Presidente: Dra. Rosa Eva Pérez Siguas

Secretario: Mg. María Rosario Mocarro Aguilar

Vocal: Mg. Rosa María Pretell Carrión

ÍNDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesora	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice tablas	ix
Resumen	x
Abstrct	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
1.1. Planteamiento del Problema	12
1.2. Formulación del Problema	16
1.3. Objetivo	16
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	17
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	17
2.2. Población	17
2.3. Procedimiento de recolección de datos	17
2.4. Técnica de análisis	18
2.5 Aspectos éticos	18
CAPÍTULO III: RESULTADOS	19
3.1. Tablas	19
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	33

4.1. Discusión	33
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
5.1. Conclusiones	35
5.2. Recomendaciones	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.	19
Tabla2: Resumen de estudios sobre la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.	30

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar sistemáticamente las evidencias sobre la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro. **MATERIAL Y METODO:** Son 11 artículos científicos encontrados sobre la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro, localizadas en la base de datos Cochrane, Scielo, Lilacs, Medline Pubmed, al cual se aplicó la revisión sistemática, analizándolo con la escala de Grade para comprobar su fuerza y calidad de evidencia. De la revisión de los 11 artículos, el 36% (4/11) corresponden al diseño metodológico de revisión sistemática, el 55% (6/11) son metanálisis y 9% (1/11) es revisión sistemática y metanálisis. **RESULTADOS:** El 82% (9/11) evidencian la eficacia de los probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro y 18% (2/11) previene solo enterocolitis necrotizante. **CONCLUSIONES:** De los 11 artículos revisados, se evidencian la eficacia de los probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.

Palabras Claves: “recién nacido prematuro”, “probiótico”, “enterocolitis necrotizante”.

ABSTRACT

OBJETIVE: Systematically analyze the evidence on the efficacy of the use of probiotic for the prevention of necrotising enterocolitis and mortality in premature newborn. **MATERIAL AND METHOD:** There are 11 scientific articles found on the efficacy of the use of probiotic for the prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborn, located in the Cochrane, Scielo, Lilacs, Medline Pubmed database, to which the systematic review was applied, analyzing it with the scale of Grade to check its strength and quality of evidence. Of the review of the 11 articles, 36% (4/11) correspond to the methodological design of systematic review, 55% (6/11) are meta-analysis and 9% (1/11) are systematic review and meta-analysis. **RESULTS:** The 82% (9/11) evidence the efficacy of probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality in premature newborn and 18% (2/11) prevents only necrotizing enterocolitis. **CONCLUSIONS:** Of the 11 articles reviewed, the efficacy of probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborn is evident.

Keywords: “premature newborn”, “probiotic”, “necrotizing enterocolitis”.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

A nivel mundial, en el año mueren 2 millones 700 mil lactantes, esto durante sus primeros 30 días de vida, similar al número de muertes fetales, de los cuales uno de cada dos muere dentro de las primeras 24 horas de vida y tres de cada cuatro dentro de los primeros 7 días de vida. El periodo más importante para la supervivencia del recién nacido son sus primeras 48 horas de vida. Según datos históricos, a nivel mundial la muerte de los neonatos desde el año 1990 al 2015 se redujo en 47.0% (1).

En el 2015, de los nacidos vivos, el 93,5% nacieron con edad de gestación a término (de 37 a 42 semanas), el 6,5% nació con edad de gestación pretérmino (menor de 37 semanas) y el 0,01% nació con edad de gestación posttérmino (mayor de 42 semanas), la causa principal de la edad de gestación de prematuridad son gestantes con: enfermedades crónicas, fumadoras, mayores de 40 años, menores de edad, embarazos múltiples, entre otros. Los nacidos con edad de gestación de pretérmino son la causa principales de la muerte de los niños menores de 5 años (2).

Desde épocas inmemoriales se ha investigado el uso de microorganismos activos con el fin de prevenir ciertas enfermedades y ayudar a combatir otras. Probiótico es una palabra relativamente nueva, propuesto por primera vez en 1965 por Lilley y Stillwell, proviene de la raíz griega “a favor de la vida” y se usa para nombrar a las bacterias que son saludables para los humanos y animales. Elie Metchnikoff, de nacionalidad rusa, con premio nobel de medicina y fisiología en 1908, señaló que “la dependencia de los microbios intestinales en los alimentos hace que sea viable aprobar medidas para cambiar la flora en nuestro organismo y sustituirlos microbios nocivos por los beneficiosos” (3, 4).

Probióticos se definen como “microorganismos vivos no patogénicos que colonizan el intestino y provee beneficios al huésped”. Tienen múltiples acciones en el lumen intestinal: normalización de la flora intestinal; función de barrera; reducción de la permeabilidad intestinal; aumento de las defensas inmunes; mejoría de la nutrición enteral y reducción de la translocación bacteriana. En los últimos años ha sido notable el número de funciones que se le atribuye y está en plena investigación; antes de 1990 el número de publicaciones sobre probióticos no llegaba al centenar, mientras que en la última década han aparecido miles de artículos sobre aspectos del tema (5).

La estabilidad de la flora intestinal del recién nacido depende de los componentes bacterianos y de la permanencia de nutrientes ricos por su proporción y composición. Los componentes bacterianos de la microflora del recién nacido pueden equilibrarse por las composiciones de los alimentos ingeridos. Por otro lado, las enfermedades infecciosas pueden ser predisuestas por la administración de antibióticos por alterar la armonía de la flora intestinal en los recién nacidos. Para estos casos, existen evidencias, que prueban que la ingesta de probióticos logra restablecer la estabilidad de la flora intestinal (6).

La enterocolitis necrotizante (NEC) por un nombre u otro ha sido reconocida desde 1828 cuando los recién nacidos prematuros comenzaron a internarse en unidades hospitalarias especializadas. Tiene una incidencia geográfica muy variable, por ejemplo, es muy baja en Japón (1,5%). La incidencia global expresada, varía entre el 3 y el 12% con algunos países que comunican una incidencia en descenso mientras que otros informan una tendencia creciente (7).

La actual ocurrencia de enterocolitis necrotizante es de hecho una manifestación del tremendo éxito logrado por los neonatólogos en su capacidad para mantener a los bebés prematuros vivos en edades gestacionales más tempranas, con estimaciones globales actuales de hasta 15 millones de bebés nacidos prematuros cada año, lo que representa 11 % de nacidos vivos en el mundo. Sólo en los Estados Unidos, la tasa de prematuridad es de alrededor del 10% de todos los nacimientos, con tasas tan altas como 13.23% en individuos negros de origen no hispano. En Europa, América del Norte, Nueva Zelanda y Australia, los estudios multicéntricos de gran tamaño, basados en la población y en hospitales, coordinados por redes de investigación neonatal, han determinado que la incidencia de enterocolitis necrotizante es de hasta 13% entre los recién nacidos ≤ 33 semanas de gestación o cuyo peso al nacer es $\leq 2,500$ g. Además, la supervivencia global no ha cambiado en las últimas cinco décadas y la mortalidad promedio de enterocolitis necrotizante es del 20-30%, con una mortalidad tan alta como el 50% en los niños que requieren tratamiento quirúrgico (8).

Enterocolitis necrotizante es un mal intestinal grave que padecen los recién nacidos, particularmente los prematuros, consiste en inflamación de los tejidos del intestino que causa destrucción (necrosis). Se desconoce la causa, pero los factores de riesgo son: la infección, la administración de formulas lácteas, y la prematuridad, esto último explica la no madurez de la mucosa intestinal y la deficiencia de sistemas inmunológicos del recién nacido. Un 95% de los pacientes con diagnóstico de enterocolitis necrotizante habían recibido alimentación

enteral antes de iniciar con la enfermedad. Se demuestra también una relación, entre la menor edad gestación, mayor es el riesgo de desarrollar una enterocolitis necrotizante, la cual es conocida hace más de 100 años, su etiología aun se desconoce, lo que dificulta su prevención (9, 10, 11).

En los últimos años, la estrategia para prevenir la enterocolitis necrotizante es la administración de probióticos. Existen estudios aleatorizados que evaluaron el uso de probiótico, las cuales demostraron el reducción de la enfermedad y de la incidencia de sepsis tardía. Por lo que algunos investigadores proponen la administración de probióticos a considerarse en el cuidado del recién nacido pretérmino. Por otro lado, también existen otros investigadores prudentes que opinan que los diferentes probiótico no tienen los mismos resultados, considerando aun la elección de los antibióticos de acuerdo al tipo de germen y concluyen que los estudios sobre el uso de probióticos aún no son concluyentes. La administración de probióticos no debe reemplazar la alimentación de la leche materna del recién nacido (12).

En los últimos años, la administración de probióticos ha sido de mucho interés en tratamientos preventivos y complementos alimenticios, con la finalidad de estar más saludable. El efecto de los probióticos son importantes en salud pública porque que se evidencia mejoría en enfermedades infecciosas más letales; incluso existe evidencia que recomiendan su uso en: diarreas asociadas con rotavirus y uso de antibióticos. En cuidado intensivo, con los recién nacidos la administración temprana de probióticos origina la colonización de microbiota benéfica, lo cual evidencia la reducción de enterocolitis necrotizante (13).

La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de los probióticos en el tratamiento de: diarreas agudas, diarrea asociada a radioterapia, diarrea por rotavirus, diarreas asociadas al uso antibióticos, enterocolitis necrotizante, así como también, para la resistencia

bacteriana a los antibióticos, asimismo señala que es un medio seguro y eficaz.(14).

En Sídney, en el Hospital Nepean, el doctor Girish Deshpande afirmó que sus compañeros y él, administran probióticos con el fin de prevenir la muerte en bebés prematuros, asimismo señalan que es una alternativa de bajo costo. La administración de probióticos "reducen la inflamación del intestino, existen suficiente documentación sobre sus beneficios", ese es el motivo por la cual se usan para alimentar a los recién nacidos prematuros y así prevenir la muerte por enterocolitis necrotizante (15).

1.2. Formulación del problema

Para plantear la pregunta formulada de la revisión sistemática se aplicó la metodología PICO, siendo la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Recién nacido prematuro	Probiótico	No corresponde	Prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad

¿Cuál es la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro?

1.3. Objetivo

Analizar sistemáticamente las evidencias sobre la eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

Las revisiones sistemáticas es una investigación secundaria, que sintetiza los resultados disponibles de las diferentes investigaciones primarias de una determinada intervención que ostentan de metodologías explícitas y rigurosas. Son muy usados en los estudios médicos por las exquisitas evidencias de la práctica clínica. Por tanto es un diseño de investigación observacional y retrospectivas.

2.2. Población

La población de estudio está compuesta por 11 artículos científicos, que tienen como temas la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro, y que responden a artículos publicados en idioma español, inglés y portugués, con una antigüedad no mayor de 10 años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos

Se realizó la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones internacionales, cuyo título lleva la eficacia del uso de probióticos para prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro; de todos los artículos encontrados, se tomaron en cuenta solo aquellos que demostraban un mayor nivel de evidencia siempre y cuando se tuvo acceso al artículo completo.

Para la búsqueda sistemática de evidencias, se aplicó el algoritmo que sigue:

probiotics OR enterocolitis necrotizing NOT infant, premature
enterocolitis necrotizing AND infant, premature
enterocolitis necrotizing OR probiotics
probiotics AND premature

Base de datos:

Cochrane, Plus, Lilacs, Medline, Pubmed y Scielo

2.4. Técnica de análisis

Se elaboró una tabla de resumen (Tabla N°1 y N° 2), para analizar la revisión sistemática de los artículos seleccionados, el cual incluye: datos de la publicación y contenido de la publicación, en este último punto se resalta el diseño de investigación, población o muestra, resultados principales y conclusiones. Asimismo, la evaluación de la comparación de los puntos o conclusiones en las cuales coinciden y en las que discrepan, realizando una evaluación crítica a cada artículo, el cual permitió comprobar las evidencias y el respaldo desconfiar en cada artículo.

2.5. Aspectos éticos

El peritaje de los artículos científicos revisados, cumplen con los principios de la bioética en la ejecución de la investigación, asimismo se comprobó que todos los artículos cumplan con estos principios éticos.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1.Tablas 1: Estudios revisados sobre la Eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
González de Dios J y González Muño M.	2013	Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro (16).	Nutrición Hospitalaria http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6901.pdf España	Volumen 28 numero 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	Búsqueda electrónica: 8 revisiones sistemáticas.	No refiere	Del 2007 al 2012, se encontró 8 revisiones sistemáticas (RS) que respondían a la pregunta clínica, las cuales contienen ensayos clínicos información relevante disponible. El riesgo de muerte se reducía significativamente en los grupos del uso de probióticos en todas las RS, con un riesgo relativo (RR) entre 0,40 y 0,56. El riesgo de enterocolitis necrotizante reducía significativamente en los grupos de administración de probióticos en todas las RS, con un RR entre 0,32 y 0,36.	Los hallazgos de las 8 RS demuestran, consistentemente, que la administración de probióticos es una prevención potencial en la morbi-mortalidad secundaria a enterocolitis necrotizante del prematuro.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Alfaleh K, Anabrees J, Bassier D.	2010	Los probióticos reducen el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros (17).	Neonatology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707025 Suiza	Volumen 97 numero 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	9 ensayos 1425 lactantes	No refiere	En un metanálisis, los suplementos de probióticos entéricos redujeron significativamente la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) severa [RR típico 0,32 (IC del 95%: 0,17, 0,60)] y mortalidad [RR típico 0,43 (IC del 95%: 0,25, 0,75)].	La suplementación enteral de probióticos reduce el riesgo de NEC severo y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Se requiere un gran ensayo controlado aleatorio para investigar el perfil de beneficio y seguridad de la administración de probióticos en los recién nacidos prematuros.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Wanderley B, Felipe M, Dennis B, Vera R, Pereira F, Mota R.	2013	Eficacia de los probióticos en la profilaxia de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros (18).	Diario de Pediatría http://pesquisa.bvsalud.org/port/al/resource/es/lil-668821?lang=en Brasil	Volumen 89 numero 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	11 ensayos clínicos	No refiere	Se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados, totalizando 2.887 pacientes, siendo 1.431 en el grupo probiótico y 1.456 en el grupo control. Se observó una reducción en la incidencia de ECN (NNT = 25), de muerte global (NNT = 34) y sepsis neonatal (NNT = 34) en el grupo probiótico en relación al grupo control. Los pacientes alimentados con suplementación de probióticos tuvieron tiempo de reintroducción alimenticia (p <0,001) y de hospitalización (p <0, Más bajos en comparación con los que no recibieron.	En recién nacidos prematuros, la administración de probióticos es eficaz en la profilaxis de enterocolitis necrotizante y de sus complicaciones.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, Li H, Wei L, y otros.	2017	Prevención de enterocolitis necrotizante por aditivos alimentarios en recién nacidos (19).	Medicine. Wolters Kluwer https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538366 USA	Volumen 96 numero 21

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	27 estudios	No refiere	Un total de 27 estudios elegibles con 4649 recién nacidos prematuros se incluyeron en este metanálisis de red (NMA), y se evaluó la eficacia y seguridad de 5 aditivos alimentarios. El probiótico y la arginina mostraron una mejor eficacia preventiva en comparación con el placebo (OR = 0,50; IC del 95%: 0,32-0,73; OR = 0,30, IC del 95%: 0,12-0,73, respectivamente). Sólo el probiótico logró una disminución considerable del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo (OR = 0,68; IC del 95%: 0,46-0,98). Los pacientes NEC con lactoferrina parecían tener una menor incidencia de sepsis que los del placebo (OR = 0,13, 95% Crls: 0,03-0,61) o probióticos (OR = 0,18, 95% CRIs: 0,03-0,83).	Sobre la base de este estudio, los probióticos tenían el potencial de ser el aditivo más preferible, ya que exhibió una superioridad significativa para NEC y la mortalidad, así como un rendimiento relativamente equilibrado en materia de seguridad.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Yang, Y, Guo Y, Kan Q, Zhou X, Li Y.	2014	Un metanálisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros (20).	Brazilian Journal https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098619 Brasil	Volumen 47 numero 9

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	115 estudios	No refiere	Se obtuvieron 115 estudios potencialmente relevantes sobre la suplementación con probióticos para neonatos prematuros. Después de revisar y extraer cuidadosamente los datos de las publicaciones, se excluyeron 3 ensayos controlados aleatorios (ECA) debido a un contenido de investigación inconsistente relacionada con nuestro tema o la ausencia de datos clínicos relevantes. Una búsqueda en otras bases de datos antes mencionadas no identificó ningún estudio adicional elegible. En última instancia, se identificaron 27 ECA originales (18 en inglés, 9 en chino), incluyendo el grupo de probióticos (n = 3298) y el grupo placebo (n = 3357, Tabla S1). La calidad de todos los ECA incluidos en este metanálisis se evaluó mediante la puntuación Jadad y los ítems CONSORT.	Independientemente de la edad gestacional y la etapa NEC, nuestros resultados indicaron que la administración de probióticos podría reducir significativamente el riesgo de NEC en neonatos prematuros. Además, sugiere que la suplementación con probióticos no aumenta el riesgo ni de la incidencia de sepsis ni de mortalidad y que los probióticos también pueden no tener ningún efecto adverso en la alimentación normal y el crecimiento de los neonatos prematuros.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Baucells B, Mercadal H, Alvarez A, Figueras A.	2016	Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pre término de menos de 1.500g (21).	Anales de Pediatría https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611880 España	Volumen 85 numero 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	9 estudios	No refiere	Se seleccionaron 9 estudios para investigación adicional, agrupando un total de 3521 recién nacidos. Se encontró que los probióticos reducen la incidencia de NEC (RR 0,39; IC del 95%: 0,26-0,57) y la mortalidad (RR 0,70; IC del 95%: 0,52-0,93), sin diferencia con el placebo respecto a la sepsis tardía (RR 0,91; % CI: 0,78 - 1,06). Por último, al analizar las distintas hebras, el uso de una combinación 2-probióticos (Lactobacillus acidophilus con Bifidobacterium bifidum) demostró ser estadísticamente significativo en la reducción de la mortalidad por todas las causas en comparación con otras combinaciones probióticas.	Los probióticos son una herramienta beneficiosa en la prevención de NEC y la mortalidad en neonatos pretérmino. Asimismo, la combinación de 2 probióticos (Lactobacillus acidophilus con Bifidobacterium bifidum) parece producir los mayores beneficios. Sin embargo, debido a las diferencias en los componentes probióticos y la administración, sería conveniente realizar un ensayo controlado aleatorio que comparase diferentes mezclas probióticas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Wang XL, Li X, Kang L, Wang SH	2015	Probióticos profilácticos para la prevención de enterocolitis necrotizante y reducción de la mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer (22).	Diario Chino de Pediatría https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287352 China	Volumen 17 numero 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	21 estudios	No refiere	Un total de 21 ECA que involucran a 4607 prematuros fueron seleccionados para su inclusión en el metanálisis. El meta análisis mostró que el suplemento probiótico se asoció con una disminución significativa del riesgo de NEC en los recién nacidos prematuros (RR = 0,47; IC del 95%: 0,35-0,62; P <0,001). El riesgo de mortalidad también se redujo significativamente en el grupo probiótico (RR = 0,63; IC del 95%: 0,51-0,78; P <0,01). El suplemento probiótico no disminuyó el riesgo de sepsis (RR = 0,87; IC del 95%: 0,72-1,06; P = 0,17) y la mortalidad relacionada con NEC (RR = 0,68; IC del 95%: 0,31-1,48; P = 0,33).	Los resultados confirman que el suplemento probiótico puede reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro. Sin embargo, los efectos a largo plazo y la seguridad de los probióticos deben evaluarse en ensayos grandes.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T.	2011	En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrozante (23).	Evidencias en Pediatría http://archivos.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmdeWWR9UxXUQoRWcTF2y5drMWw4N1YrpBfYc962hKeK89fR6_DdKNE1KKOrazfMv8g España	Volumen 16 numero 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática con Metanálisis	16 estudios	No refiere	Se incluyeron 16 estudios que incluyeron 2842 neonatos. Hubo diversidad en relación a los criterios de selección (peso al nacer, edad de gestación), riesgo basal de enterocolitis necrotizante en el grupo control, tiempo y dosis, tipo de probiótico y régimen de alimentación. Sin embargo, la prueba de heterogeneidad para enterocolitis necrotizante, mortalidad y sepsis no fue significativa. No se evidencio sesgo de publicación. En el MA, los probióticos redujeron la incidencia de ECN grave (estadio II o III), con un RR de 0,35 (IC 95%: 0,24 a 0,52), y la mortalidad, con un RR de 0,40 (IC 95%: 0,27 a 0,60). En los ensayos comprendidos se describieron infecciones sistémicas por el organismo incluido en el probiótico en estudio.	La administración de probióticos evita el desarrollo de la enterocolitis necrozante grave y la mortalidad en recién nacido prematuro. Por tanto se necesita estudios que evalúen la eficacia en los recién nacidos prematuros: con bajo peso, la evaluación de la formulación más efectiva, la dosis y su tratamiento.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J.	2016	Probióticos profilácticos para lactantes prematuros: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales (24).	Neonatology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26624488 Suiza	Volumen 109 Número 2.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	12 estudios	No refiere	Se incluyeron 12 estudios con 10.800 neonatos prematuros (5.144 recibieron probióticos profilácticos y 5.656 controles). El metanálisis mostró una incidencia significativamente menor de NEC (RR = 0,55, intervalo de confianza del 95%, IC del 95%, 0,39-0,78, p = 0,0006) y mortalidad (RR = 0,72, IC del 95%, 0,61-0,85 p <0,0001). La sepsis no difirió significativamente entre los dos grupos (RR = 0,86; IC del 95%: 0,74-1,00; p = 0,05).	La suplementación probiótica reduce el riesgo de NEC y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Los tamaños del efecto son similares a los hallazgos en los metanálisis de ECA. Sin embargo, la cepa óptima, la dosis y el tiempo necesitan una investigación adicional.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI PAÍS	Volumen Y Número
Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng C.	2017	Los probióticos de varias cepas parecen ser los probióticos más efectivos en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la mortalidad (25).	Plos One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182644 USA	Volumen 12 numero 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	25 ensayos	No refiere	Un total de 25 ensayos (n = 7345 lactantes) fueron elegibles para su inclusión en el metanálisis utilizando un modelo de efectos fijos. Los probióticos de varias cepas se asociaron con una marcada reducción en la incidencia de NEC, con un OR agrupado de 0,36 (IC del 95%, 0,24-0,53; P <0,00001). Los probióticos de una sola cepa utilizando especies de Lactobacillus tuvieron un efecto límite en la reducción de NEC (OR de 0,60; IC del 95%: 0,36-1,0; P = 0,05), pero no de mortalidad. Los probióticos de múltiples cepas tuvieron una mayor efectividad en la reducción de la mortalidad y se asociaron con un OR combinado de 0,58 (IC del 95%, 0,43-0,79; P = .0006).	Este informe actualizado encontró que las múltiples cepas probióticas parecen ser la estrategia más factible y eficaz para la prevención de NEC y la reducción de la mortalidad en neonatos. Otros ensayos clínicos deben centrarse en qué combinaciones de probióticos son más eficaces.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

11. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen Y Número
Robinson J.	2014	Probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros (26).	Evid Based Child Health https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236308 Inglaterra	Volumen 9 numero 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	24 ensayos	No refiere	Los ensayos incluidos fueron altamente variables con respecto a los criterios de inclusión (peso al nacer y edad gestacional), riesgo basal de NEC en los grupos de control: dosis, tiempo, fórmula de probióticos y régimen de alimentación. En un metanálisis de los datos de los ensayos, la suplementación de probióticos entéricos disminuyó significativamente la incidencia de NEC severa (estadio II o más) (riesgo relativo típico 0,43, intervalo de confianza del 95% 0,33-0,56; 20 estudios, 5529 infantes) y mortalidad riesgo 0.65, intervalo de confianza del 95% 0.52-0.81, 17 estudios, 5112 infantes). Los ensayos incluidos no informaron infección sistémica con el organismo probiótico suplementario. Se encontró que las preparaciones de probióticos que contenían Lactobacillus solo o en combinación con Bifidobacterium eran eficaces.	La suplementación enteral de probióticos previene el NEC severo y la mortalidad en los recién nacidos prematuros. Se requieren estudios comparativos cara a cara para evaluar las preparaciones más eficaces, el tiempo y la duración del tratamiento que se va a utilizar.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre la eficacia de tratamientos del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro.

Diseño de estudio / título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema grade)	Fuerza de recomendación	País
Revisión sistemática Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro	Los hallazgos de las 8 RS demuestran, consistentemente, que la administración de probióticos es una prevención potencial en la morbi-mortalidad secundaria a enterocolitis necrotizante del prematuro	Alta	Fuerte	España
Metanálisis Los probióticos reducen el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros	La suplementación enteral de probióticos reduce el riesgo de NEC severo y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Se requiere un gran ensayo controlado aleatorio para investigar el perfil de beneficio y seguridad de la administración de probióticos en los recién nacidos prematuros.	Alta	Fuerte	Suiza
Revisión sistemática Eficacia de los probióticos en la profilaxis de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros	La síntesis de la evidencia permite concluir que en recién nacidos prematuros la suplementación con probióticos disminuye la incidencia de casos graves de enterocolitis necrotizante.	Alta	Fuerte	Brasil
Metanálisis Prevención de enterocolitis necrotizante por aditivos alimentarios en recién nacidos	Sobre la base de este estudio, los probióticos tenían el potencial de ser el aditivo más preferible, ya que exhibió una superioridad significativa para enterocolitis necrotizante y la mortalidad, así como un rendimiento relativamente equilibrado en materia de seguridad.	Alta	Fuerte	Usa
Metanálisis Un metanálisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros	Independientemente de la edad gestacional y la etapa NEC, nuestros resultados indicaron que la suplementación con probióticos podría reducir significativamente el riesgo de NEC en neonatos prematuros. Además, sugiere que la suplementación con probióticos no aumenta el	Alta	Fuerte	Brasil

	riesgo ni de la incidencia de sepsis ni de mortalidad y que los probióticos también pueden no tener ningún efecto adverso en la alimentación normal y el crecimiento de los neonatos prematuros.			
Revisión sistemática Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrozante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500g	Los probióticos son una herramienta beneficiosa en la prevención de NEC y la mortalidad en neonatos pretérmino. Asimismo, la combinación de 2 probióticos (Lactobacillus acidophilus con Bifidobacterium bifidum) parece producir los mayores beneficios. Sin embargo, debido a las diferencias en los componentes probióticos y la administración, sería conveniente realizar un ensayo controlado aleatorio que comparase diferentes mezclas probióticas	Alta	Fuerte	España
Metanálisis Profilácticos probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante y reducción de la mortalidad en recién nacido de bajo peso.	Los resultados confirman que el suplemento probiótico puede reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro. Sin embargo, los efectos a largo plazo y la seguridad de los probióticos deben evaluarse en ensayos grandes.	Alta	Fuerte	China
Revisión Sistemática con Metanálisis En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrozante	La administración de probióticos evita el desarrollo de la enterocolitis necrozante grave y la mortalidad en recién nacido prematuro. Por tanto se necesita estudios que evalúen la eficacia en los recién nacidos prematuros: con bajo peso, la evaluación de la formulación más efectiva, la dosis y su tratamiento.	Alta	Fuerte	España
Revisión Sistemática Probióticos profilácticos para lactantes prematuros	La suplementación probiótica reduce el riesgo de NEC y la mortalidad en neonatos prematuros. Los tamaños del efecto son similares a los hallazgos en los metanálisis de ECA. Sin embargo, la cepa óptima, la dosis y el tiempo necesitan una investigación adicional.	Alta	Fuerte	Suiza

<p>Metanálisis Los probióticos de varias cepas parecen ser los probióticos más efectivos en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la mortalidad.</p>	<p>Este informe actualizado encontró que las múltiples cepas probióticas parecen ser la estrategia más factible y eficaz para la prevención de NEC y la reducción de la mortalidad en neonatos. Otros ensayos clínicos deben centrarse en qué combinaciones de probióticos son más eficaces.</p>	Alta	Fuerte	Usa
<p>Metanálisis Probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.</p>	<p>La suplementación enteral de probióticos previene el NEC severo y la mortalidad en los recién nacidos prematuros. Se requieren estudios comparativos cara a cara para evaluar las preparaciones más eficaces, el tiempo y la duración del tratamiento que se va a utilizar.</p>	Alta	Fuerte	Inglaterra

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión

La revisión sistemática de los 11 artículos científicos encontrados sobre eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro, fueron hallados en las siguientes bases de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, todos ellos corresponden al diseño metodológico de Revisiones sistemáticas y metanálisis.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática y metanálisis, revelan, de total de 11 artículos revisados, el 100% (n=11/11) de estos, muestran que la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacido prematuros son eficaces, y un 82% (n= 9/11) evidencian que previene enterocolitis necrotizante y la mortalidad. 100% de los estudios evidencian Calidad Alta, en los cuales el 36% (n= 4/11) es revisión sistemática, 55% (n= 6/11) son metanálisis y 9 % (n= 1/11) son revisión sistemática y metanálisis.

De los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, proceden de los países de España (28%), Suiza (18%), Brasil (18%), EEUU (18%), China (9%) e Inglaterra (9%).

Yun W, Sui W y otros; refirieron que dentro de los aditivos alimentarios analizados los probióticos reportaron mayores beneficios en reducir la enterocolitis necrotizante, sepsis y días de hospitalización. Para poder

aplicar a cada recién nacido prematuro se necesitan estudios adicionales que detallen el tiempo de inicio, dosis, por cuanto tiempo utilizar y las posibles consecuencias a largo plazo (19).

Baucells B, Mercadal H, Álvarez A, Figueroa A; en su artículo de investigación concluyo en los probióticos son buenos para prevenir la enterocolitis necrotizante en prematuros y que se adquiere mejores resultados al combinar 2 cepas diferentes (bifidobacterium y lactobacillus); Javier G y María G; llegan a la misma conclusión, pero añade que la dosis es de 3×10^9 UFC/día y en menores de 1000grs se inicia con $1,5 \times 10^8$ UFC/día, se debe iniciar en los primeros 7 días hasta llegar a las 35 semanas edad gestacional corregida (21).

Chang HY, Chen JH, LinCY, Peng C; refirieron que el uso de varias cepas probióticas son más efectivas para prevenir la enterocolitis necrotizante y reducir la mortalidad en los prematuros de muy bajo peso al nacer, sugieren además estudios adicionales para determinar que combinación de probióticos son más efectivas para esta patología (25).

Olsen R. y otros opinan sobre una investigación adicional sobre el tiempo, cepa óptima y dosis (24).

En los artículos analizados las conclusiones son similares al afirmar que los probiótico son efectivos para prevenir la enterocolitis necrotizante y la mortalidad en los recién nacidos prematuros, además de sugerir estudios adicionales que indiquen el tiempo de inicio, dosis según peso al nacimiento, que combinaciones son más efectivas así como el tiempo de duración del tratamiento, esto es muy importante ya que de ello dependerá la calidad de vida que tendrá el neonatos, sin las complicaciones que trae consigo la enterocolitis necrotizante.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La revisión sistemática de los 11 artículos científicos encontrados sobre eficacia del uso de probiótico para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacido prematuro, fueron hallados en la siguiente base de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios Revisiones sistemáticas y metanálisis.

De los 11 artículos revisados sistemáticamente, evidencian la eficacia de los probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Podemos concluir que:

- En 9 de los 11 artículos señalan que previene enterocolitis necrotizante y la mortalidad; y
- En 2 de los 11 artículos señala que previene enterocolitis necrotizante en recién nacido prematuro.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda a las instituciones de salud con especialidad en cuidados intensivos neonatales y neonatología implementar y modificar las guías y los protocolos de intervención en recién nacidos prematuros para prevenir y disminuir las complicaciones dependiendo del grado de enterocolitis

necrotizante que se dé en el neonato, priorizando el uso de probióticos en su alimentación por los beneficios que tienen de acuerdo a las evidencias científicas encontradas.

Es de suma importancia el trabajo del equipo multidisciplinario para prevenir nacimientos prematuros, en el área extramural, se debe dar conocer a la población que los partos prematuros se pueden evitar al iniciar un embarazo con la adecuada preparación de la madre antes de la gestación, llevar todos sus controles prenatales en las que se pueden detectar los factores de riesgo que desencadenarían un parto prematuro.

Todo personal de salud, debería conocer los beneficios que tienen los probióticos para múltiples enfermedades pero sobre todo para prevenir la enterocolitis necrotizante, ya que un neonato con complicaciones de esta enfermedad no tiene calidad de vida o mueren antes de cumplir el primer mes de vida. Se recomienda seguir con investigaciones para poder prevenir la enfermedad, conocer el uso y beneficios de lo eficaz que son los probióticos.

Reforzar en las instituciones de salud la importancia de lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida y los beneficios que tiene para el neonato. Dar a conocer a los profesionales de la salud que además de la leche materna existe un aditivo alimentario llamado “probióticos” que ayuda a prevenir la enterocolitis necrotizante y mortalidad en neonatos prematuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez [internet] Ginebra – Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2017 [actualizado 31 de octubre de 2017; citado el 14 de noviembre del 2017] disponible desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>
2. Ministerio de Salud. Boletín Estadístico de nacimientos Perú: 2015 [internet] Lima – Perú: Minsa; 2016 [actualizado 3 de abril de 2016; citado el 12 julio 2017]. Disponible desde: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/ogei/CNV/Boletin_CNV_16.pdf
3. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Probióticos en los alimentos propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación [internet] Roma: Organización de las Naciones Unidas; 2006 [citado el 12 julio 2017]. Disponible desde: <http://www.fao.org/3/a-a0512s.pdf>
4. Macedo M. Probióticos y recién nacido: una fórmula para el futuro. Nutrición Clínica [internet] 2003 [citado el 12 julio 2017]; 6(4). Disponible desde: <http://www.inocua.org/site/Archivos/investigaciones/probioticos%20y%20recien%20nacido.pdf>
5. Milad M. probióticos en recién nacido. medwave [internet] 2007 [citado el 13 julio 2017]; 7(5). Disponible desde: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3255>
6. López E, Fernández J, Maresca M, Couce M, Rodríguez G, Sáenz de Pipaon M. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, Sociedad Española de Neonatología: recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Asociación Española De Pediatría [internet] 2014 [citado el 14 de julio 2017]; 81(6):341-412. Disponible desde:

<http://www.analesdepediatria.org/es/grupo-nutricion-metabolismo-neonatal-sociedad/articulo/S169540331400335X/>

7. Khalid N. Enterocolitis Necrozante. Journal of Clinical Neonatology. [internet] 2017 [citado el 14 de julio 2017]; 5(2): 79-90. Disponible desde: <http://www.jcnonweb.com/article.asp?issn=22494847;year=2016;volume=5;issue=2;spage=79;epage=90;aulast=Haque;type=3>
8. Diego F, Chhinder P, Hackam D. Enterocolitis necrotizante: nuevos conocimientos sobre patogénesis y mecanismos. HHS public Access [internet] 2016 [citado el 13 de julio 2017]; 13(10): 590-600. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124124/>
9. La enciclopedia libre Wikipedia, Enterocolitis necrosante [Internet] USA: Wikipedia; 2016[actualizado 24 de diciembre 2016; citado el 13 de julio 2017]. Disponible desde: https://es.wikipedia.org/wiki/Enterocolitis_necrosante
10. Demestre F, Raspall T. Enterocolitis necrozante. Asociación Española de Pediatría [internet] 2008 [citado el 12 de julio 2017]; 42: 405-407. Disponible desde: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf>
11. Fundación para la Salud Materno Infantil. Cuidados al recién nacido con enterocolitis necrotizante [internet] Argentina: Fundasamin; 2009 [actualizado 8 de mayo 2009; citado el 12 de julio 2017]. Disponible desde: <http://www.fundasamin.org.ar/archivos/Cuidados%20del%20recien%20nacido%20-%20Chattas.pdf>
12. Fustiñana C. Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante (ECN). Rev. Hosp. Ital. B.Aires [internet] 2011 [citado el 12 de julio del 2017]; 31 (4): 1-3. Disponible desde: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/57/pdf/57_revision_nec_mar12.pdf

13. Castro L, Consuelo D. Probióticos: utilidad clínica. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal [internet] 2006 [citado el 12 de julio 2017]; 37(4): 309-311. Disponible desde: <http://www.redalyc.org/html/283/28337409/>
14. Reyes J, Rodríguez L. ¿Qué sabe Ud. acerca de los probióticos? Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal [internet] 2010 [citado el 12 de julio 2017]; 41(1): 60-62. Disponible desde: <http://www.redalyc.org/html/579/57912960008/>
15. Abc del bebé. Alimentos probióticos ayudan a prevenir la muerte de los bebés prematuros [internet] Colombia: Abc del bebé; 2013 [actualizado 10 de abril 2013; citado el 12 de julio del 2017]. Disponible desde: <http://www.abcdelbebe.com/etapa/bebe/alimentos-probioticos-ayudan-prevenir-la-muerte-de-los-bebes-prematuros>
16. González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro. Nutrición Hospitalaria [internet] 2013 [citado el 14 julio 2017]; 28(6): 2115-2118. disponible desde: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6901.pdf>
17. Alfaleh K, Anabrees J, Bassier D. Los probióticos reducen el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros. Neonatología [internet] 2010 [citado el 14 julio 2017]; 97 (2): 93-9. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707025>
18. Wanderley B, Felipe M, Dennis B, Vera R, Pereira F, Mota R. Eficacia de los probióticos en la profilaxia de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Jornal de Pediatria [Internet] 2013 [citado el 14 julio 2017]; 89 (1): 18-24 disponible desde: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-668821?lang=en>
19. Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, Li H, Wei L. y otros. Prevención de enterocolitis necrotizante por aditivos alimentarios en recién nacidos. Medicine [internet] 2017 [citado el 14 julio 2017]; 96 (21) disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538366>

20. Yang, Y, Guo Y, Kan Q, Zhou X, Li Y. Un metanálisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros. Brazilian Journal [internet] 2014 [citado el 14 julio 2017]; 47(9) disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098619>
21. Baucells B, Mercadal H, Alvarez A, Figueras A. Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500g. AnPediatr [internet] 2016 [citado el 14 julio 2017]; 85 (5): 247-255. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611880>
22. Wang XL, Li X, Kang L, Wang SH. Probióticos profilácticos para la intervención de enterocolitis necrotizante y reducción de la mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer. Diario Chino de Pediatría [internet] 2015 [citado el 11 julio 2017]; 17 (8): 852-858. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287352>
23. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrozante. Evidencias en Pediatría [internet] 2011 [citado el 11 julio 2017]; 7(3). disponible desde: http://archivos.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7a NQBiadwmdewWR9UxXUQoRWcTF2y5drMWw4N1YrpBfYc962hKeK89f R6_DdKNE1KKOrazfMv8g
24. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Probióticos profilácticos para lactantes prematuros. Neonatología [internet] 2016 [citado el 11 julio 2017]; 109 (2): 105-112. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26624488>
25. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng C. Los probióticos de varias cepas parecen ser los probióticos más efectivos en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la mortalidad. Plos One [internet] 2017 [citado el 11 julio 2017]; 12 (2). disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182644>

26. Robinson J. Probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Evid Based Child Health [internet] 2014 [citado el 11 julio 2017]; 9 (3): 672-674. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236308>