



**Universidad
Norbert Wiener**

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

**EFFECTIVIDAD DE LA LACTOFERRINA ORAL PARA LA PREVENCIÓN
DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE Y LA SEPSIS EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS**

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

Presentado por:

AUTOR: ALCÁNTARA SEGOVIA JULIE STEFANY,
QUISPE QUISPE LUZMILA ELVIRA.

ASESOR:
MG. ROSA MARÍA PRETELL AGUILAR

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

A nuestras familias por brindarnos su cariño, su constante apoyo y comprensión durante nuestra vida personal y profesional.

AGRADECIMIENTO

A la Mg. Rosa María Pretell Aguilar nuestra docente de EBE, por contribuir en nuestra formación profesional, guiándonos y motivándonos permanentemente para la culminación del presente estudio.

Asesor:

Mg. Rosa María Pretell Aguilar

JURADO

Presidente: Dra. Rosa Eva Pérez Sigvas

Secretario: Mg. María Rosario Mocarro Aguilar

Vocal: Mg. Rosa María Pretell Aguilar

ÍNDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Objetivo	16
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	17
2.2. Población y muestra	17
2.3. Procedimiento de recolección de datos	17
2.4. Técnica de análisis	18
2.5. Aspectos éticos	18

CAPÍTULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	18
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	33
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	36
5.2. Recomendaciones	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Revisión de estudios sobre efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros.	18
Tabla 2: Resumen de estudios sobre efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros.	30

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros.

Materiales y Métodos: La presente revisión sistemática consta de 10 artículos científicos encontrados sobre la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros, fueron halladas en las siguientes bases de datos Lipecs, Lillacs, Scielo, Chrocane, Medline y Pubmed. Dentro de las evidencias encontramos que son de diseño de investigación experimentales, meta análisis y revisiones sistemáticas, los artículos se encuentran publicados en el idioma de español e inglés, con una antigüedad no mayor de diez años. **Resultados:** De los 10 artículos revisados, el 90% (9/10) muestran que la administración de lactoferrina oral en recién nacidos prematuros, de muy bajo peso y neonatos, disminuye la sepsis de inicio tardío y en la enterocolitis necrotizante. Reduce también la mortalidad neonatal y en caso de la retinopatía del prematuro se necesita aún más estudios para su efectividad. Y el 10 % (1/10) no evidencia la efectividad de la lactoferrina oral en recién nacidos prematuros. **Conclusiones:** Se evidencia la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros.

Palabras clave: “Lactoferrina”, “prevención”, “enterocolitis necrotizante”, “sepsis”; “recién nacidos prematuros”

ABSTRACT

Objective: To systematize the available evidence of the studies carried out on the effectiveness of oral lactoferrin for the prevention of necrotising enterocolitis and sepsis in premature newborns. **Materials and Methods:** Systematic reviews of the 10 scientific articles found on the effectiveness of oral lactoferrin for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants were found in the following databases: Lipecs, Lillacs, Scielo, Chrocane, Medline and PubMed. Within the evidences, we find that they are of experimental research design, meta-analysis and systematic reviews; the articles are published in the language of Spanish and English, with an antiquity of no more than ten years. **Results:** Of the 10 articles reviewed, 90% (9/10) show that the administration of oral lactoferrin in premature infants, very low weight and neonates, decreases late onset sepsis and in necrotizing enterocolitis. It also reduces neonatal mortality and in the case of retinopathy of prematurity, further studies are needed for its effectiveness. And 10% (1/10) does not show the effectiveness of oral lactoferrin in preterm infants. **Conclusions:** The effectiveness of oral lactoferrin for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in premature newborns is demonstrated.

Key words: "Lactoferrin", "prevention", "necrotising enterocolitis", "sepsis"; "Premature newborns".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

El recién nacido prematuro es aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación, la mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos cuya edad gestacional es inferior a las 32 semanas y especialmente a los pre términos extremos que son los nacidos antes de las 28 semana de gestación (1).

Entre las causas más frecuentes del parto prematuro figuran los embarazos múltiples, las infecciones y las enfermedades crónicas, como la diabetes y la hipertensión; a menudo no se identifica la causa, pero también hay una influencia genética (2).

La enterocolitis necrotizante, es una enfermedad que afecta a recién nacidos prematuros o patológicos, principalmente con peso inferior a 1.500 g, caracterizándose por una necrosis de la mucosa intestinal, sobre todo del íleon terminal. Se clasifica en tres etapas: la etapa I.- se sospecha de enterocolitis necrotizante, hay signos no específicos como distención abdominal, residuo gástrico elevado, inestabilidad térmica y apnea; la etapa II.- enterocolitis probada; y la etapa III.- enterocolitis severa, donde se manifiesta con bradicardia, acidosis metabólica y respiratoria, y puede haber perforación intestinal (3).

La sepsis neonatal, es una de las complicaciones en el neonato, se clasifica en: sepsis temprana.- que son en las primeras 48 - 72 horas de vida, la infección ocurre "in útero", el neonato nace enfermo y la evolución suele ser fatal predominando el compromiso pulmonar; la sepsis tardía.- se inicia después de las 48-72 horas hasta los 28 días de vida. La infección ocurre cuando el recién nacido pasa por el canal del parto o en el ambiente postnatal, la evolución es lenta y predomina el compromiso del sistema nervioso central. Y por último, la sepsis nosocomial.- que se presenta 48 horas después del nacimiento y se deben a patógenos no transmitidos por la madre ó 48-72 después de la hospitalización, sin infección previa o en periodo de incubación (4).

A nivel mundial fallecieron 2,6 millones de recién nacidos en su primer mes de vida, de ellos, un millón falleció en el primer día de vida y otro millón en los 6 días siguientes. Las principales causas de muerte de menores de 5 años en 2016 fueron las complicaciones del parto prematuro, la neumonía, la septicemia neonatal y el paludismo (5).

En América latina y el caribe se producen cerca de 12.000.000 de nuevos nacimientos, de ellos, unos 400.000 niños mueren antes de cumplir los 5 años de edad. Las principales causas de la mortalidad se deben a que la mitad de defunciones se deben a asfixia al nacer y la prematuridad (6).

En el Perú anualmente ocurrirían 12365 defunciones en menores de 5 años, de ellos 10000 son menores de un año y 5300 fallecen durante el primer mes de vida. Las principales causas de muerte neonatal son prematuridad e inmadurez (29%), infecciones (20%) y asfixia (16%), estas causas están relacionadas con determinantes y morbilidad que afecta a la madre durante la gestación y en el momento del parto (7).

Nuestro país ha mostrado importantes logros en materia de salud pública, particularmente relacionados con la salud de los niños menores de un año, lo que ha permitido que el país se aproxime al cumplimiento de las metas de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, relativas a la reducción de la mortalidad infantil. Sin embargo, la

mortalidad neonatal ha tenido una velocidad de reducción bastante menor, representando en la actualidad más de la mitad de las causas de muerte en el primer año de vida (8).

La lactancia materna es de vital importancia hoy en día, tal es así que la Organización Mundial de la Salud recomienda que como mínimo la lactancia materna exclusiva abarque los primeros seis meses de vida. Está basada en la evidencia científica. Se considera como el alimento ideal para el recién nacido, ya que es seguro, gratuito y se encuentra listo para consumirse; contiene anticuerpos que protegen a los infantes de enfermedades comunes (9).

La proteína del suero contiene principalmente alfa lactoalbúmina y muy pequeña cantidad de albúmina sérica; pero, una buena parte de las proteínas del suero son proteínas antiinfecciosas, como lactoferrina, inmunoglobulina A secretora y lisozima. El calostro va a facilitar la colonización de las bifido-bacterias y lactobacilos, que van a proteger al recién nacido de las infecciones (10).

En el calostro la concentración promedio de Ig A y la lactoferrina, son proteínas protectoras que están muy elevadas, y aunque se diluyen al aumentar la producción de leche, se mantiene una producción diaria de 2-3 g de IgA y lactoferrina. Junto a los oligosacáridos, que también están elevados en el calostro (20 g/L), una gran cantidad de linfocitos y macrófagos (100.000 mm³) confieren al recién nacido una eficiente protección contra los gérmenes del medio ambiente (11).

La lactoferrina en la enterocolitis necrotizante ayuda a modificar el microbioma intestinal, promueve el crecimiento y maduración del intestino, protege la integridad del enterocito, tiene un efecto antiinflamatorio y desarrolla el sistema inmune intestinal. También presenta menor incidencia en sepsis neonatal tardía, la reducción de enterocolitis necrotizante en un 50%, reducción de la retinopatía severa y menor número de reingresos en el primer año (12).

El presente trabajo se realizó con la motivación de llevar a cabo nuestras prácticas clínicas de la especialidad en el Instituto Materno Perinatal de Lima, en donde se observaba la importancia de la leche materna. Pese a que en el área donde nos encontrábamos en aquel momento fue en el área de hospitalización – intermedios nos dimos cuenta de que la alimentación, a los neonatos que en su mayoría eran prematuros, era con leche materna. Las madres se extraían la leche y lo dejaban en el área de banco de leche para su correcto cuidado y mantenimiento, para posteriormente ser administrados por el profesional de enfermería especialista en neonatología. Se le administra mediante una sonda oro gástrica o con la ayuda de una jeringa estéril, y queremos saber si la lactoferrina presente en la leche materna previene complicaciones de sepsis y enterocolitis necrotizante en el recién nacido prematuro.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Recién nacidos prematuros	Lactoferrina oral	Ninguna	Prevención de enterocolitis necrotizante y la sepsis

¿Cuál es la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros?

1.3. Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática

El presente trabajo de investigación es de tipo cuantitativo. Las revisiones sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de enfermería basada en evidencias.

2.2. Población y muestra.

La población está constituida por la revisión bibliográfica de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos relacionados al tema de investigación. Responden a artículos publicados en idioma español e inglés, con una antigüedad no mayor de diez años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros; de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

Estrategias de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Lactoferrina **AND** recién nacido prematuro **AND** sepsis

Lactoferrina **AND** prevención **AND** enterocolitis necrotizante

Recién nacido prematuro **AND** prevención **AND** sepsis

Lactoferrina **AND** recién nacido prematuro **AND** enterocolitis necrotizante

Recién nacido prematuro **AND** prevención **AND** enterocolitis necrotizante

Base de datos:

Pubmed, Lilacs, Medline, Elsevier, Cochrane library.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales.

2.5. Aspectos éticos

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas 1: Estudios revisados sobre efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Pammi M, Suresh G.	2017	Suplementación enteral de lactoferrina para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros (13).	Cochrane database of systematic reviews http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub5/abstract Estados Unidos	Volumen 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	1041 recién nacidos prematuros 6 estudios aleatorios	No presenta	<p>Los resultados muestran que la suplementación con lactoferrina en las alimentaciones enterales disminuyó la sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante en estadio II o III.</p> <p>La suplementación con lactoferrina a las alimentaciones enterales con probióticos disminuyó la sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante en estadio II o III.</p> <p>La suplementación con lactoferrina a las alimentaciones enterales con o sin probióticos disminuyó la sepsis bacteriana y fúngica, pero no la enfermedad pulmonar crónica o la duración de la estancia hospitalaria. Los investigadores no informaron efectos adversos y no se llegó a evaluar los resultados neurológicos a largo plazo ni la leucomalacia periventricular.</p>	<p>La evidencia de baja calidad sugiere que la suplementación con lactoferrina a las alimentaciones enterales con o sin probióticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II o III de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros sin efectos adversos. Los ensayos en curso completados proporcionarán datos de más de 6000 recién nacidos prematuros, que pueden mejorar la calidad de la evidencia. Es necesario aclarar los regímenes óptimos de dosificación, los tipos de lactoferrina (humana o bovina) y los resultados a largo plazo.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Pammi M, Abrams S.	2015	Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrozante en recién nacidos prematuros (14).	Cochrane database of systematic reviews http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub4/full Estados Unidos	-

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	1103 recién nacidos prematuros 4 estudios aleatorios	No presenta	<p>La suplementación con lactoferrina oral disminuyó la sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante en estadio II o superior y "mortalidad por todas las causas".</p> <p>La suplementación con lactoferrina oral con probióticos disminuyó la sepsis de inicio tardío y la enterocolitis necrotizante en estadio II o superior, pero no "mortalidad por todas las causas".</p> <p>La lactoferrina oral con o sin probióticos disminuyó la sepsis fúngica pero no la enfermedad pulmonar crónica o la duración de la estancia hospitalaria. No informaron efectos adversos y no se logró evaluar los resultados neurológicos a largo plazo ni la leucomalacia periventricular.</p>	<p>La evidencia de calidad moderada a baja sugiere que la profilaxis con lactoferrina oral con o sin probióticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II de la enterocolitis necrotizante o más en los recién nacidos prematuros sin efectos adversos. La finalización de los ensayos en curso proporcionará evidencia de más de 6000 recién nacidos prematuros y puede mejorar la calidad de la evidencia. Aún se necesitan aclaraciones sobre los regímenes de dosificación óptimos, el tipo de lactoferrina (humana o bovina) y los resultados a largo plazo.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Sharma D, Shastri S, Sharma P.	2016	Papel de la lactoferrina en la atención neonatal: una revisión sistemática (15).	Taylor y francis group https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1232384?scroll=top&needAccess=true Estados Unidos	Volumen 30 Número 16

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	7116 lactantes 9 estudios aleatorios	No presenta	<p>Se analizaron nueve estudios elegibles que cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática. Todos los estudios tuvieron más de un resultado de interés. Cuatro estudios mostraron una reducción en la sepsis de inicio tardío, uno mostró una reducción en la infección fúngica invasiva, tres mostraron una disminución significativa en la incidencia de enterocolitis necrotizante y dos mostraron una disminución en la mortalidad.</p> <p>Solo un estudio evaluó el papel de la lactoferrina para la reducción de la neumonía asociada al ventilador. Todavía no está claro el papel de la lactoferrina en la displasia broncopulmonar y la retinopatía del prematuro.</p>	<p>La lactoferrina oral ha demostrado ser un agente prometedor para la reducción de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante. El papel de la lactoferrina en la prevención de la mortalidad neonatal, bronco displasia pulmonar y retinopatía del prematuro necesita más estudios. Las pruebas que se están llevando a cabo en todo el mundo pueden dar respuesta a esta pregunta en el futuro.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Pammi M, Abrams S.	2009	Lactoferrina oral para el tratamiento de la sepsis y la enterocolitis necrozante en neonatos (16).	Cochrane database of systematic reviews http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007138.pub2/abstract Estados Unidos	Volumen 126 Numero 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	4 estudios aleatorios	No presenta	Nuestra estrategia de búsqueda no identificó ningún ensayo elegible o ensayos neonatales en curso potencialmente elegibles. Se excluyó un ensayo y se identificaron tres ensayos en curso o que comenzarán en el futuro con lactoferrina para el tratamiento de infecciones.	Actualmente no hay evidencia para recomendar o refutar el uso de lactoferrina para el tratamiento de la sepsis neonatal o la enterocolitis necrosante como un complemento a la terapia con antibióticos. La seguridad y la eficacia de diferentes preparaciones y dosis de lactoferrina deben establecerse en recién nacidos. Se necesitan ensayos multicéntricos aleatorizados adecuadamente diseñados y bien diseñados para abordar la eficacia y la seguridad de la lactoferrina en el tratamiento de la sepsis neonatal y la enterocolitis necrosante. Estos ensayos deben evaluar los resultados del desarrollo neurológico y pulmonar a largo plazo además de los resultados a corto plazo (p. Ej., Mortalidad).

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Venkatesh M, Abrams S.	2011	Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros (17).	Cochrane database of systematic reviews https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464748 Estados Unidos	Volumen 12 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Experimental Ensayo controlado	472 recién nacidos	No presenta	<p>Un ensayo que asignó al azar a 472 neonatos de muy bajo peso al nacer fue elegible. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la sepsis de inicio tardío en los grupos que recibieron lactoferrina sola o en combinación con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG.</p> <p>En los análisis de subgrupos, los lactantes que pesan menos de 1000 g y los que se alimentaron exclusivamente con leche materna tuvieron una reducción significativa en la sepsis de inicio tardío después de la suplementación con lactoferrina oral sola. En el grupo suplementado con lactoferrina oral y <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, los lactantes que pesaban menos de 1000 g tuvieron una reducción significativa en la sepsis de inicio tardío, un resultado que no se observó en los</p>	<p>La profilaxis con lactoferrina oral reduce la incidencia de sepsis de inicio tardío en los bebés que pesan menos de 1500 g y es más efectiva en los bebés que pesan menos de 1000 g. No hay evidencia de la eficacia de la lactoferrina oral (administrada sola) en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.</p> <p>Los ensayos aleatorizados bien diseñados deben abordar la dosificación, la duración y el tipo de profilaxis con lactoferrina (bovina o humana) en la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante. Se debe aclarar el efecto de la alimentación exclusiva con leche materna.</p>

lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. La profilaxis con lactoferrina oral sola no redujo la incidencia de enterocolitis necrotizante, pero se observó una reducción significativa de NEC con una combinación de lactoferrina y *Lactobacillus rhamnosus* GG. No se observaron efectos adversos debidos a la lactoferrina en este estudio. Los resultados neurológicos a largo plazo no se evaluaron en este ensayo.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Atasay B, Dogu F, Turmen T, Arsan S.	2014	Lactoferrina oral para prevenir la sepsis nosocomial y la enterocolitis necrotizante de neonatos prematuros y el efecto sobre las células reguladoras T (18).	Thieme Medical Publishers https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839144 Turquía	Volumen 31 Número 12

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Experimental Ensayo controlado	25 recién nacidos	No presenta	Se observaron menos episodios de sepsis en lactantes tratados con lactoferrina sin enterocolitis necrotizante en desarrollo, sin significación estadística. Los niveles de Treg al nacer y al alta fueron similares, mientras que los prematuros mostraron niveles significativamente más bajos que los controles a término. Sin embargo, los aumentos individuales en los niveles de Treg fueron más altos en el grupo lactoferrina.	La profilaxis de lactoferrina redujo los episodios de sepsis nosocomial. Los niveles de Treg en los recién nacidos prematuros fueron más bajos que en los recién nacidos a término y se observó un aumento de los niveles de Treg en la profilaxis de lactoferrina. El aumento en los niveles de Treg puede ser el mecanismo de los efectos protectores de la lactoferrina en la sepsis nosocomial.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Del Toro S.	2016	Lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal. Meta análisis de la literatura (19).	Universidad del Rosario http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12923/33103953.pdf?sequence=1 Colombia	-

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Meta análisis	1079 Recién nacidos 8 estudios	No presenta	La búsqueda sistemática permitió la identificación de 17 estudios de los cuales 8 fueron incluidos (1 excluido por no evaluar pacientes con sepsis) para un total de 1079 pacientes incluidos en el meta análisis. Los estudios fueron calificados como de buena calidad metodológica. Se encontró que el uso de lactoferrina reduce significativamente la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante pero no tiene efecto sobre la mortalidad por sepsis.	El uso de lactoferrina reduce la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante en el recién nacido de muy bajo peso al nacer razón por la cual se sugiere su uso.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Ochoa T, Zegarra J, Llanos L, Campos M.	2015	Ensayo controlado aleatorizado de lactoferrina para la prevención de la sepsis en neonatos peruanos <2500 gramos (20).	Wolters kluwer https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435832/ Perú	Volumen 34 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Experimental Ensayo controlado	190 neonatos	No presenta	<p>Se inscribieron 190 neonatos con un peso al nacer <1500 g y una edad gestacional de 26 a 32 semanas. En general, ocurrieron 33 primeros eventos de sepsis de inicio tardío clínicamente definidos. La incidencia de sepsis acumulada en el grupo lactoferrina fue 12.6% y 37.5% en recién nacidos \leq 1500g. Hubo 4 episodios de sepsis comprobada en cultivo en el grupo lactoferrina frente a 4 en el grupo placebo. Teniendo en cuenta que los niños no recibieron la intervención hasta el inicio de la alimentación oral o por sonda, realizamos un análisis exploratorio secundario usando el tiempo desde el inicio del tratamiento; en este modelo, la lactoferrina alcanzó significación. No hubo eventos adversos graves atribuibles a la intervención.</p>	<p>La sepsis de inicio tardío en neonatos peruanos <2500 gramos, ocurrió con menor frecuencia en el grupo de lactoferrina que en el grupo de control. Aunque el resultado primario no alcanzó significación estadística, el intervalo de confianza sugiere un efecto que justifica una prueba más grande.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Manzoni P, Meyer M, Rinaldi M, Cattani S, Pugini L.	2014	Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos de muy bajo peso al nacer: un ensayo clínico aleatorizado (21).	Jama network https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378214700209?via%3Dihub Italia	Volumen 90 Número (Sup 1)

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Experimental Ensayo controlado	743 neonatos de muy bajo peso al nacer	No presenta	Las características demográficas, clínicas y de manejo de los 3 grupos fueron similares, incluido el tipo de alimentación y la ingesta de leche materna. La incidencia de enterocolitis necrotizante fue significativamente menor. La incidencia de muerte y / o enterocolitis necrotizante fue significativamente menor en ambos grupos de tratamiento. No se produjeron efectos adversos o intolerancias al tratamiento.	En comparación con el placebo, la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo redujo la incidencia de enterocolitis necrotizante en estadio 2. La lactoferrina bovina podría ser una estrategia prometedora para evitar enterocolitis necrotizantes en entornos de unidad de cuidados intensivos neonatales. Se requieren más datos sobre tamaños de muestra más grandes antes de que lactoferrina bovina se pueda usar ampliamente en entornos clínicos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Rinaldi M, Bordignon L, Magaldi R, Renzullo L, Bollani L.	2009	Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer: ensayo aleatorizado (22).	Jama network https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809023 Italia	Volumen 302 Número 13

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Experimental Ensayos clínicos	472 lactantes de muy bajo peso al nacer	No presenta	Las características demográficas, clínicas y de manejo de los 3 grupos fueron similares, incluido el tipo de alimentación y el consumo de leche materna. La incidencia de sepsis de inicio tardío fue significativamente menor en los grupos lactoferrina bovina y lactoferrina bovina más lactobacillus rhamnosus GG, que en el grupo control que recibió placebo. La disminución se produjo para la sepsis bacteriana y fúngica. No se produjeron efectos adversos o intolerancias al tratamiento.	En comparación con el placebo, la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo o en combinación con lactobacillus rhamnosus GG redujo la incidencia de un primer episodio de sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias(según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>“Suplementación con lactoferrina enteral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros”</p>	<p>La evidencia de baja calidad sugiere que la suplementación con lactoferrina a las alimentaciones enterales con o sin probióticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II o III de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros sin efectos adversos. Los ensayos en curso completados proporcionarán datos de más de 6000 recién nacidos prematuros, que pueden mejorar la calidad de la evidencia. Es necesario aclarar los regímenes óptimos de dosificación, los tipos de lactoferrina (humana o bovina) y los resultados a largo plazo.</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos
<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>“Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros “</p>	<p>La evidencia de calidad moderada a baja sugiere que la profilaxis con lactoferrina oral con o sin probióticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II de la enterocolitis necrotizante o más en los recién nacidos prematuros sin efectos adversos. La finalización de los ensayos en curso proporcionará evidencia de más de 6000 recién nacidos prematuros y puede mejorar la calidad de la evidencia. Aún se necesitan aclaraciones sobre los regímenes de dosificación óptimos, el tipo de lactoferrina (humana o bovina) y los resultados a</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos

largo plazo.

<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>“Papel de la lactoferrina en la atención neonatal: una revisión sistemática”</p>	<p>La lactoferrina oral ha demostrado ser un agente prometedor para la reducción de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante. El papel de la lactoferrina en la prevención de la mortalidad neonatal, bronco displasia pulmonar y retinopatía del prematuro necesita más estudios. Las pruebas que se están llevando a cabo en todo el mundo pueden dar respuesta a esta pregunta en el futuro.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Estados Unidos</p>
---	---	--------------------	----------------------	-----------------------

<p>Revisiones sistemáticas</p> <p>“Lactoferrina oral para el tratamiento de la sepsis y la enterocolitis necrosante en neonatos”</p>	<p>Actualmente no hay evidencia para recomendar o refutar el uso de lactoferrina para el tratamiento de la sepsis neonatal o la enterocolitis necrosante como un complemento a la terapia con antibióticos. La seguridad y la eficacia de diferentes preparaciones y dosis de lactoferrina deben establecerse en recién nacidos. Se necesitan ensayos multicéntricos aleatorizados adecuadamente diseñados y bien diseñados para abordar la eficacia y la seguridad de la lactoferrina en el tratamiento de la sepsis neonatal y la enterocolitis necrosante. Estos ensayos deben evaluar los resultados del desarrollo neurológico y pulmonar a largo plazo además de los resultados a corto plazo (p. Ej., Mortalidad).</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Estados Unidos</p>
---	---	--------------------	----------------------	-----------------------

<p>Experimental</p> <p>“Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros”</p>	<p>La profilaxis con lactoferrina oral reduce la incidencia de sepsis de inicio tardío en los bebés que pesan menos de 1500 g y es más efectiva en los bebés que pesan menos de 1000 g. No hay evidencia de la eficacia de la lactoferrina oral (administrada sola) en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Los ensayos aleatorizados bien diseñados deben abordar la dosificación, la duración y el tipo de profilaxis con lactoferrina (bovina o humana) en la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante. Se debe aclarar el efecto de la alimentación exclusiva con leche materna.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Estados Unidos</p>
<p>Experimental</p> <p>“Lactoferrina oral para prevenir la sepsis nosocomial y la enterocolitis necrotizante de neonatos prematuros y el efecto sobre las células reguladoras T”</p>	<p>La profilaxis de lactoferrina redujo los episodios de sepsis nosocomial. Los niveles de Treg en los recién nacidos prematuros fueron más bajos que en los recién nacidos a término y se observó un aumento de los niveles de Treg en la profilaxis de lactoferrina. El aumento en los niveles de Treg puede ser el mecanismo de los efectos protectores de la lactoferrina en la sepsis nosocomial.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Turquía</p>
<p>Meta análisis</p> <p>“Lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal. Meta análisis de la literatura”</p>	<p>El uso de lactoferrina reduce la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante en el recién nacido de muy bajo peso al nacer razón por la cual se sugiere su uso.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Colombia</p>

<p>Experimental</p> <p>“Ensayo controlado aleatorizado de lactoferrina para la prevención de la sepsis en neonatos peruanos <2500 gramos”</p>	<p>La sepsis de inicio tardío en neonatos peruanos <2500 gramos, ocurrió con menor frecuencia en el grupo de lactoferrina que en el grupo de control. Aunque el resultado primario no alcanzó significación estadística, el intervalo de confianza sugiere un efecto que justifica una prueba más grande.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Perú</p>
<p>Experimental</p> <p>“Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos de muy bajo peso al nacer: un ensayo clínico aleatorizado”</p>	<p>En comparación con el placebo, la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo redujo la incidencia de enterocolitis necrotizante en estadio 2. La lactoferrina bovina podría ser una estrategia prometedora para evitar enterocolitis necrotizantes en entornos de unidad de cuidados intensivos neonatales. Se requieren más datos sobre tamaños de muestra más grandes antes de que lactoferrina bovina se pueda usar ampliamente en entornos clínicos.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Italia</p>
<p>Experimental</p> <p>“Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer: ensayo aleatorizado”</p>	<p>En comparación con el placebo, la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo o en combinación con lactobacillus rhamnosus GG redujo la incidencia de un primer episodio de sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Italia</p>

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos, se encontraron en las siguientes bases de datos: Pubmed, lilacs, lipecs, Medline, Elsevier Cochrane plus, etc.

Dentro de las 10 evidencias el diseño de investigación pertenece el 40% (4/10) a revisión sistemática, el 50% (5/10) experimental y el 10% (1/10) corresponde a metanálisis, por tanto el 100% de las evidencias son de alta calidad.

El 60 % de las evidencias encontradas proceden de estados unidos, y con un 10% se encuentran: Turquía, España, Colombia y Perú, respectivamente.

En la búsqueda de datos se examinó la efectividad de la lactoferrina oral para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros, y según las evidencias encontradas el 90% (9/10) señalan que la lactoferrina disminuye tanto sepsis y gastroenterocolitis necrotizante, de las cuales:

El 40% (13, 14, 15,19) señalan que la lactoferrina disminuye la sepsis de inicio tardío y la enterocolitis necrotizante en el recién nacido pre termino.

Pammi M, Suresh G. nos dicen que: la suplementación con lactoferrina a las alimentaciones enterales con o sin probioticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II o III de la enterocolitis necrotizante (13).

Pammi M, Abram S. nos dicen que: la profilaxis con lactoferrina oral con o sin probióticos disminuye la sepsis de inicio tardío y la etapa II de la enterocolitis necrotizante o más en los recién nacidos prematuros sin efectos adversos (14).

Sharma D, Shastri S, Sharma P. concluyen que la lactoferrina oral ha demostrado ser un agente prometedor para la reducción de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante (15).

Del Toro S. indica el uso de la lactoferrina ya que reduce la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante en recién nacido de muy bajo peso al nacer. (19)

El 40% (17, 18, 20, 22) señalan que la lactoferrina disminuyen la incidencia de sepsis.

Venkatesh M, Abrams S. Refieren que la profilaxis con lactoferrina oral reduce la incidencia de sepsis de inicio tardío en los bebés que pesan menos de 1500 g y es más efectiva en los bebés que pesan menos de 1000 g (17).

Atasay B, Dogu F, Turmen T, Arsan S. llegan a la conclusión que, la profilaxis con lactoferrina redujo los episodios de sepsis nosocomial (18).

Ochoa T, Zegarra J, Llanos L, Campos M. concluyen que, La sepsis de inicio tardío en neonatos peruanos <2500 gramos, ocurrió con menor frecuencia en el grupo de lactoferrina que en el grupo de control (20).

Rinaldi M, Bordignon L, Magaldi R, Renzullo L, Bollani L. refieren que , la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo o en combinación con lactobacillus rhamnosus GG redujo la incidencia de un primer episodio de sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer (22).

Un 10% (21) evidencian que disminuye incidencia de gastroenterocolitis necrotizante.

Manzoni P, Meyer M; la administración de suplementos de lactoferrina bovina solo o en combinación con LGG redujo la incidencia de enterocolitis

necrotizante \geq estadio 2 y de enterocolitis necrotizante muerte y / o \geq etapa 2 en neonatos de muy bajo peso al nacer (21).

El otro 10% (1/10) de las evidencias señala que no recomienda o puede refutar el uso de la lactoferrina, siendo el siguiente autor:

Pammi M, Abrams S; refiere que no hay evidencia para recomendar la lactoferrina para el tratamiento de sepsis neonatal o la enterocolitis necrosante como un complemento a la terapia con antibióticos. (16)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La mayoría de las evidencias concluye:

1. El uso de lactoferrina oral reduce la incidencia de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante en las etapa II y III, en el recién nacido de muy bajo peso al nacer razón por la cual se sugiere su uso.
2. La lactoferrina oral ha demostrado ser un agente prometedor para disminuir la mortalidad en recién nacidos prematuros sin efectos adversos.
3. La lactoferrina bovina disminuyó la incidencia de un primer episodio de sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer. Ya que inhibe el crecimiento de una gran variedad de bacterias, hongos, virus y parásitos.
4. El efecto protector de la lactoferrina bovina fue claro en los bebés que pesaban menos de 1000 gr, mientras que no alcanzó significación estadística en los que pesan 1000 a 1500 gr.
5. La administración de lactoferrina bovina no produjo efectos adversos en los recién nacidos prematuros.
6. La lactoferrina oral también reduce la aparición de la retinopatía del prematuro. Este resultado proviene de un solo ensayo, por lo cual es necesario el desarrollo de nuevos estudios.

5.2. Recomendaciones

1. Se sugiere que en los hospitales y en los centros materno infantil, se implemente protocolos sobre la alimentación del recién nacido prematuro para que sea exclusivamente leche materna, ya que esta contiene lactoferrina: agente protector antimicrobiano que reduce la incidencia de riesgo de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrotizante
2. Se sugiere que el personal de salud, brinde educación sobre extracción de leche materna, a las madres de los recién nacidos prematuros hospitalizados, que no están en condiciones de lactar para que el bebé se beneficie de las propiedades de la leche materna como agente protector antimicrobiano.
3. Concientizar a las madres sobre la importancia de donar leche materna, a través del banco de leche de cada hospital, en beneficio de los recién nacidos prematuros en caso de que sus propias madres no los puedan alimentar.
4. Recomendamos que se realice la técnica de canguro en cada visita, ya que es un contacto permanente de piel a piel con su madre o padre a lo que también ayudaría a obtener un fuerte vínculo afectivo. Es un método fácil y eficaz que, ayuda obtener un control de temperatura tan bueno como el de la incubadora, logrando reducir las infecciones y la mortalidad en el recién nacido prematuro.
5. En el futuro deberán realizarse evaluaciones económicas que exploren la relación costo-beneficio del uso de la lactoferrina en la prevención de la sepsis y enterocolitis en el recién nacido prematuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rellan S, García C, Paz M. Protocolos de Neonatología [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. Capítulo 8, El recién nacido prematuro; [citado el 10 de agosto de 2017]; p. 68-77. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos Prematuros [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [citado el 20 de agosto de 2017]. Disponible desde: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Gasque J. Revisión y Actualización de enterocolitis necrosante. Revista Mexicana de Pediatría [Internet]. 2015, noviembre [citado el 15 de octubre de 2017]; 82(5): pp.175-185. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
4. Patiño N. Sepsis neo natal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría [Internet]. 2007, septiembre [citado el 30 de enero de 2018]; 46(3): pp. 225-233. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752007030000009
5. Organización Mundial de la Salud. Reducir la mortalidad de los recién nacidos [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [citado el 19 de febrero De 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/reducir-la-mortalidad-de-los-reci%C3%A9n-nacidos>
6. Organización Panamericana de la Salud, Mortalidad materna y neonatal en ALC y estrategias de reducción [Internet]. Santiago, Chile: Organización Panamericana de la Salud [citado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/pmnch/activities/sintesis_situacionmortalidad_en_a lc.pdf

7. INEI. PERÚ Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES [Internet]. Lima: INEI; 2015 abril Capítulo 7, Mortalidad infantil y en la niñez; [citado el 5 de mayo de 2018]; pp.207-219. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf
8. Sánchez C. Enfermedades infecciosas desatendidas: Un permanente reto para la salud pública y equidad en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2014, abril. [citado el 10 de enero de 2018]; 31(2): pp.326-335. Disponible desde: <https://es.scribd.com/document/311085587/Enfermedades-Infecciosas-Desatendidas-Un-Permanete-Reto-Para-La-Salud-Publica-y-Equidad-en-EI-Peru>
9. UNICEF, La leche materna es el alimento perfecto: salva vidas [Internet]. Lomas de Chapultepec, México: UNICEF [citado el 27 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.unicef.org/mexico/spanish/UNICEF_SuplementoAbril2015.pdf
10. Pacheco, J. Nutrición en el Embarazo y La lactancia. Revista peruana de Ginecología y obstetricia [Internet]. 2014, abril [Citado el 27 de mayo de 2018.]; 60(2): pp.1-5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n2/a07v60n2.pdf>
11. UNICEF. La leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca. Manual de Lactancia para profesionales de la Salud [Internet]. 2018, mayo [citado el 27 de mayo de 2018]: pp.1-30. Disponible en: <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%201beneficios%20manual.pdf>
12. Sherman M, Ochoa T. Human milk and Lactoferrin. Universidad Cayetano Heredia [Internet]. 2013, diciembre [citado el 25 de mayo de 2018.]; 8(11): pp.1-31 Disponible en: [39](https://www.se-neonatal.es/Portals/0/Publicaciones/Hot-</div><div data-bbox=)

Topic%202013/6.%20Leche%20Humana%20y%20Lactoferrina.%20J
L%20Leante.pdf

13. Pammi M, Suresh G. Suplementación enteral de lactoferrina para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. La Biblioteca Cochrane [Internet]. 2017, junio [citado el 12 de octubre 2017]; 5(6): pp.546-589. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub5/abstract>
14. Pammi M, Abrams S. Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrozante en recién nacidos prematuros. La Biblioteca Cochrane [Internet]. 2015, febrero [citado el 12 de octubre de 2017]; 14(8): pp.145-169. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub4/full>
15. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Papel de la lactoferrina en la atención neonatal: una revisión sistemática. El diario de medicina materno-fetal y neonatal [Internet]. 2016, septiembre [citado el 12 de octubre de 2017]; 30(16): pp. 1920-1932. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1232384?scroll=top&needAccess=true>
16. Pammi M., Abrams S. Lactoferrina oral para el tratamiento de la sepsis y la enterocolitis necrozante en neonatos. La Biblioteca Cochrane [Internet]. 2009, enero. [citado el 13 de octubre de 2017]; 3(1): pp.187-201. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007138.pub2/abstract>
17. Venkatesh MP, Abrams SA. Lactoferrina oral para la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Institutos Nacionales de Salud [Internet]. 2011, mayo [citado el 2 de junio de 2018]; 5(3): pp.241-322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464748>
18. Akin IM, Atasay B, Dogu F, Arsan S, Karatas HD, Ikinciogullari A, et al. Lactoferrina oral para prevenir la sepsis nosocomial y la

- enterocolitis necrotizante de neonatos prematuros y el efecto sobre las células reguladoras T. Institutos Nacionales de Salud [Internet]. 2014, diciembre [citado el 25 de mayo de 2018]; 31(12): pp.1111-1120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839144>
19. Del Toro S. Lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal. Meta análisis de la literatura. Fundacion Cardioinfantil [Internet]. 2016. [citado el 25 de mayo de 2018]; pp. 1-51. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12923/33103953.pdf?sequence=1>
20. Ochoa T, Zegarra J, Cam L, Llanos R, Pezo A, Cruz K, et al. Ensayo controlado aleatorizado de lactoferrina para la prevención de la sepsis en neonatos peruanos <2500 gramos. Institutos Nacionales de Salud [Internet]. 2015, junio [citado el 3 de junio de 2018]; 34(6): pp. 571-576. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435832/>
21. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, et al. Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos de muy bajo peso al nacer: un ensayo clínico aleatorizado. Desarrollo humano temprano [Internet]. 2014, marzo [citado el 25 de mayo de 2018]; 90(1): pp.60-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378214700209?via%3Dihub>
22. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Suplementación de lactoferrina bovina para la prevención de la sepsis de inicio tardío en neonatos de muy bajo peso al nacer: ensayo aleatorizado. Institutos Nacionales de Salud [Internet]. 2009, octubre [citado el 3 de junio de 2018]; 302(13): pp.1421-1428. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809023>