



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

**EFICACIA DEL USO DE PROBIÓTICOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA
MORBILIDAD EN NEONATOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL
NACER**

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

Presentado por:

AUTORES: DIONISIO MALPARTIDA, EVELYN
GARCIA GARAY, ELDER FRANCISCA

ASESOR: Mg. Rosa María Pretell Aguilar

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

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

AGRADECIMIENTO

A Dios sobre todas las cosas. A nuestra asesora 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. Oriana Rivera Lozada

Secretario: Mg. Segundo German Millones Gomez

Vocal: Mg. Jeannette Gisell Avila Vargas-Machuca

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	viii
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I: INTRODUCCION	3
1.1 Planteamiento del problema	3
1.2 Formulación de la pregunta.	7
1.3 Objetivo.....	7
CAPÍTULO II: MATERIALES Y METODOS	8
2.1 Diseño de estudio	8
2.2 Población y Muestra	8
2.3 Procedimiento de recolección de datos	8
2.4 Técnica de análisis	9
2.5 Aspectos éticos.....	9
CAPÍTULO III: RESULTADOS	11
3.1 Tablas:	11
3.2 Tablas Resumen.....	21
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	24
4.1 Discusión	24
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	26
5.1 Conclusiones	26
5.1 Recomendaciones	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS	28

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Revisión de estudios sobre eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.	11
Tabla 2: Resumen de estudios sobre eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.	21

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar sobre las evidencias de la eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. **Material y Métodos:** Revisión sistemática observacional y retrospectiva de tipo cuantitativa, sometidos a selección crítica, utilizando el sistema de evaluación GRADE para la identificación del grado de evidencia, hallados en las siguientes bases de datos: Cochrane, LILACS, Scielo, Medline Pubmed, Epistemonikos, Sciencedirect, Elsevier, Epistemonikos. De los 10 artículos revisados sistemáticamente el 60% (n= 6/10) son metanálisis, el 20% (n= 2/10) es revisión sistemática, 10% (n= 1/10) es revisión sistemática/metanálisis y 10% (n= 1/10) es experimental, por lo tanto el 100% de las evidencias son de alta calidad. Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, proceden de los países de China (30%), seguida de Taiwán (20%), EEUU (20%), España (10%), Brasil(10%) y Escocia (10%). **Resultados:** De las evidencias encontradas, el 90% (n=9/10) señalan que los probióticos son eficaces para la prevención y reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. **Conclusión:** 9 de los 10 artículos se concluyen que existe eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Palabras clave: “Eficacia”; “Probiotico”; “Mortalidad”; “Neonato Prematuro”.

ABSTRACT

Objective: Systematize the evidence of the efficacy of the use of probiotics for the reduction of morbidity in preterm infants of very low birth weight.

Material and Methods: Observational and retrospective systematic review of quantitative type, submitted to critical selection, using the GRADE evaluation system for the identification of the degree of evidence, found in the following databases: Cochrane, LILACS, Scielo, Medline Pubmed, Epistemonikos, Sciencedirect, Elsevier, Epistemonikos. Of the 10 articles reviewed systematically 60% (n = 6/10) are meta-analyzes, 20% (n = 2/10) is systematic review, 10% (n = 1/10) is systematic review / meta-analysis and 10% (n = 1/10) is experimental, therefore 100% of the evidence is of high quality. According to the results obtained from the systematic review carried out in the present study, they come from the countries of China (30%), followed by Taiwan (20%), the USA (20%), Spain (10%), Brazil (10%) and Scotland (10%). **Results:** Of the evidences found, 90% (n = 9/10) indicate that probiotics are effective for the prevention and reduction of morbidity in preterm infants of very low birth weight. **Conclusion:** 9 of the 10 articles conclude that there is efficacy of the use of probiotics for the reduction of morbidity in preterm infants of very low birth weight.

Keywords: "Efficiency"; "Probiotic"; "Mortality"; "Neonato Prematuro".

CAPÍTULO I: INTRODUCCION

1.1 Planteamiento del problema

Se dice que un niño es prematuro cuando nace antes de haberse completado 37 semanas de gestación. Normalmente el embarazo dura unas 40 semanas. Nacen niños prematuros en todo el mundo, en países de ingresos altos, medianos y bajos. Cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros, es decir más de 1 de cada 10. Cada año mueren cerca de 1 millón de niños prematuros. Se calcula que tres cuartas partes de esos niños prematuros podrían sobrevivir si tuvieran acceso a cuidados eficaces y con frecuencia económicos, como calor, apoyo para la lactancia y atención básica para las infecciones y las dificultades respiratorias. Aunque en los países de ingresos altos también ocurren partos prematuros, el acceso a intervenciones eficaces significa que en esos entornos sobreviven casi 9 de cada 10 niños prematuros, mientras que en los países de ingresos bajos sobrevive aproximadamente 1 de cada 10 (1).

Las infecciones son una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en prematuros especialmente en los prematuros de muy bajo peso (< 1500). En estos bebés el establecimiento de una microflora bacteriana en el intestino está alterado ya que la colonización con Gram positivos se retrasa y hay un predominio de bacteria Gram negativas.

Los “probióticos son un suplemento nutritivo que son bacterias vivas” y que benefician la salud. Los prematuros tienen la microflora intestinal muy alterada por diversas razones como el uso frecuente de antibióticos, o el que no tomen leche materna por estas razones es una de las poblaciones que potencialmente se puede beneficiar más de la administración de probióticos (2).

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos no patogénicos que colonizan el intestino y proveen beneficio 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 bacterianas (3).

La definición inicial de los probióticos propuesta en 1965 se refería a sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros (en oposición a los “antibióticos”), el término probiótico hace entender a un preparado o a un producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos beneficiosos en dicho huésped. La Organización Mundial de la Salud define a los probióticos como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped (4).

El recién nacido, en especial el recién nacido prematuro (RNP), tienen condiciones muy especiales: sistemas y órganos inmaduros; alto riesgo de morbilidad infecciosa, ya que se comporta como un individuo inmunocomprometido; retraso en el inicio de la alimentación; retraso en la colonización y establecimiento de la microflora, proceso que muchas veces ocurre en forma anormal; y frecuentes tratamientos con

antibióticos de amplio espectro, que destruyen la microflora. Todos estos factores hacen que el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer sea mucho más susceptible a colonización patológica e infecciones. Estudios epidemiológicos han señalado que el medio ambiente precoz, específicamente el que rodea al recién nacido, es una ventana de oportunidades para configurar el tipo de respuesta inmune del niño (5).

La enterocolitis necrotizante y las infecciones son las enfermedades gastrointestinales más comunes en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Su alcance en morbilidad es preocupante y ha sido una prioridad de investigación en el campo neonatal. Su prevalencia alcanza del 7 al 10% en prematuros con peso entre 500 y 1500 gr, donde la mortalidad varía entre un 20 y 30% (6).

La enterocolitis necrotizante es una inflamación que causa la destrucción de la mucosa del intestino y suele afectar con más frecuencia a los bebés prematuros. Esta enfermedad puede provocar la muerte o parálisis cerebral de los niños y en algunos casos requiere de intervención quirúrgica. Los alimentos probióticos contienen microorganismos, bacterias y levaduras, que participan en el desarrollo y equilibrio de la flora intestinal y estimulan sus funciones protectoras. Los probióticos "reducen la inflamación del intestino, así que hay documentación en abundancia (sobre sus beneficios)" y por ese motivo se utilizaron para alimentar a los bebés prematuros para prevenir que mueran a causa de una enterocolitis necrotizante (7).

Los probióticos pueden definirse como microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos en la salud, más allá de los inherentes a la nutrición básica. Los mecanismos de acción implicados incluyen inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico,

disminución de la permeabilidad intestinal, aumento en la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas, reducción en el tiempo de eliminación de rotavirus, incremento en la producción de los linfocitos T helper, y aumento de la inmunoglobulina A secretora (8).

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales de sepsis neonatal: las sepsis de transmisión vertical¹ que son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto y las sepsis de transmisión nosocomial que son producidas por microorganismos localizados en los servicios de neonatología (preferentemente en las UCINs neonatales) y que colonizan al niño a través del personal sanitario (9).

La origen de enfermedades como asma, alergia, atopia, diabetes tipo I y enfermedad inflamatoria intestinal han sido relacionadas a la colonización intestinal anormal; esto ha despertado el interés en el desarrollo de estrategias enfocadas a la manipulación de la colonización bacteriana, incluyendo la administración de probióticos, prebióticos o la combinación de ambos (simbióticos). Estos suplementos están ganando popularidad a través del mundo y se está incrementando su utilización en la población neonatal. Sin embargo, existe incertidumbre en cuanto a resultados eficaces, particularmente en neonatos prematuros por lo tanto, se revisa la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los probióticos en algunas afecciones del neonato prematuro (10).

Según los últimos estudios de metaanálisis, el tratamiento para combatir de manera profiláctica con probióticos en los neonatos prematuro disminuye de manera significativa el riesgo de padecer una enterocolitis necrotizante severa (estadios II o III). Dicho tratamiento también ha demostrado una disminución de la mortalidad, de los días de hospitalización y de los días tras los que se alcanza la nutrición enteral exclusiva. Por todo ello se considera que el uso de probióticos debería tenerse en cuenta en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer < 1500 g, su uso en su administración debe tener una vigilancia adecuada (11).

1.2 Formulación de la pregunta

En el siguiente trabajo de investigación de revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Neonato prematuro de muy bajo peso al nacer	Probióticos	Eficacia para reducir la morbilidad

¿Cuál es la eficacia del uso de probióticos para reducir la morbilidad en neonatos prematuros?

1.3 Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la eficacia del uso de probióticos para reducir la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Capítulo II: MATERIALES Y METODOS

2.1 Diseño de estudio

Las revisiones sistemáticas son una forma de investigación cuantitativa que recopila y proporciona un resumen sobre un tema específico (orientado a responder a una pregunta de investigación); se deben realizar de acuerdo a un diseño preestablecido. Resume los resultados de los estudios disponibles y cuidadosamente diseñados y proporciona un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud (12).

2.2 Población y Muestra

La población está constituida por la revisión sistemática de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma inglés.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigación internacionales, que tuvieron como tema principal la efectividad del uso de probióticos para reducir la mortalidad en neonatos prematuros; de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo utilizado para la búsqueda:

Eficacia AND probióticos AND morbilidad AND neonato prematuro de muy bajo peso

Eficacia OR probiótico OR neonato prematuro de muy bajo peso

Probiótico AND morbilidad

Bases de Datos: Cochrane, LILACS, Scielo, Medline Pubmed, Epistemonikos, Sciencedirect, Elsevier, Epistemonikos.

2.4 Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°2) 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 los artículos internacionales. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costos.

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,

verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución. Esta investigación incurre en el efecto de la veracidad en la recolección de evidencia, en las diferentes bases de datos a nivel mundial.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Tablas:

Estudios sobre la eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1.- Autor	Año	Título del Artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Lau C, Chamberlain R.	2015	La administración de probióticos puede prevenir las enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros: un metanálisis (13).	Cirugía pediátrica https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216544 E.E.U.U	Volumen 15 Numero 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de investigación	Población Y muestra	Aspecto ético	Resultados principales	Conclusiones
Metaanálisis	20 ensayos con un total 5982 neonatos prematuros de bajo peso al nacer	No refiere	Se analizaron 20 ECA con 5982 neonatos prematuros de bajo peso al nacer. El riesgo de NEC se redujo en un 49,1% (RR = 0,509; IC del 95%, 0,385-0,672; p <0,001) y la mortalidad general en un 26,9% entre los lactantes que recibieron probióticos (RR = 0,731; IC del 95%, 0,577-0,926; p = 0.009). También se observó una reducción del 8.1% en la sepsis en los bebés que recibieron probióticos (RR = 0.919, IC 95%, 0.823-1.027, p = 0.137). El tiempo para alcanzar los alimentos enterales completos se redujo en 1.2 días entre los recién nacidos que recibieron probióticos (DM: -1.217, IC 95%, -2.151 a -0.283, p = 0.011).g	El uso de suplementos probióticos en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacerse asocia con una reducción significativa en el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad general. Se requieren estudios adicionales para determinar el género, la especie y la dosis óptimos de probiótico.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2.- Autor	Año	Título del Artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Baucells B, Alvarez S, Figueras A.	2016	Asociaciones probióticas en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis de inicio tardío y la mortalidad neonatal en recién nacidos prematuros de menos de 1.500 g: una revisión sistemática (14).	Anales de Pediatría https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611880 España	Volumen 1 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de investigación	Población y muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión sistemática	9 estudios para una mayor investigación, agrupando un total de 3521 recién nacidos.	No refiere	Se seleccionaron 9 estudios para una mayor investigación, agrupando un total de 3521 recién nacidos. Se descubrió que los probióticos reducen la incidencia de ECN (RR 0,39, IC 95%: 0,26-0,57) y la mortalidad (RR 0,70; IC del 95%: 0,52-0,93), sin diferencia con el placebo con respecto a la sepsis de inicio tardío (RR 0,91; 95 % CI: 0,78-1,06). Finalmente, al analizar las diferentes cadenas, el uso de una combinación 2 probiótica (Lactobacillus acidophilus con Bifidobacterium bifidum) demostró ser estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad por todas las causas en comparación con otras combinaciones probióticas (RR 0,32; IC del 95%: 0,15- 0,66, NNT 20, IC del 95%: 12-50)..	Los probióticos son una herramienta beneficiosa en la prevención de enterocolitis necrosante y la mortalidad en neonatos prematuros. Además, 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 aconsejable realizar un ensayo controlado aleatorio que compare diferentes mezclas de probióticos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
Sun J, Marwah G, Wesgarth M, Ellwood D.	2017	Efectos de los probióticos en enterocolitis necrosante, sepsis, hemorragia intraventricular, mortalidad, estadía en el hospital y aumento de peso en recién nacidos muy prematuros: un metanálisis (15).	Avances en Nutrición https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916575 Australia	volumen 8 numero 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metaanálisis	132 artículos	No refiere	El análisis de subgrupos se utilizó para evaluar los efectos de los moderadores sobre las variables de resultado. En el grupo de probióticos, se encontró que la ECN se redujo en un 37% (IC 95%: 0,51%, 0,78%), la sepsis en un 37% (IC 95%: 0,72%, 0,97%), la mortalidad en un 20% (95% IC: 0,67%, 0,95%) y la duración de la estancia hospitalaria en 3,77 d (IC del 95%: -5,94, -1,60 d). Estos hallazgos fueron significativos en comparación con el grupo de control. Hubo un uso inconsistente de los tipos de cepas entre algunos de los estudios.	Los resultados indican que el consumo de probióticos puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones médicas asociadas con enterocolitis necrotizante y sepsis, reducir la mortalidad y la duración de la estadía en el hospital, y promover el aumento de peso en los niños con muy bajo peso al nacer. Los probióticos son más efectivos cuando se toman en forma de leche materna y fórmula e incluyen múltiples cepas. Los probióticos no son efectivos en la reducción de la incidencia de Hiv en lactantes con muy bajo peso al nacer.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Lin H. Hsu C, Chung M, Hsu J, Lien R, Chen C	2008	Los probióticos orales previenen la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer: un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado (16).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829790 Pediatría Taiwan	Volumen 1 Numero 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Experimental	7 UCIN Total de 434 prematuros	No refiere	Se inscribieron cuatrocientos treinta y cuatro niños, 217 en el grupo de estudio y 217 en el grupo de control. La incidencia de muerte o enterocolitis necrotizante (estadio ≥ 2) fue significativamente menor en el grupo de estudio (4 de 217 niños frente a 20 de 217 niños). La incidencia de enterocolitis necrotizante (estadio ≥ 2) fue menor en el grupo de estudio, en comparación con el grupo de control (4 de 217 niños frente a 14 de 217 niños). No se observó ningún efecto adverso, como sepsis, flatulencia o diarrea.	Los probióticos, en forma de Bifidobacterium y Lactobacillus, alimentados enteralmente a recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer durante 6 semanas redujeron la incidencia de muerte o enterocolitis necrosante.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou X, Li Y	2014	Un meta análisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros (17).	Investigación Médica y Biológica https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098619 Brasil	Volumen 47 Número 9

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metaanálisis	27 estudios que incluyeron 6655 recién nacidos prematuros	No refiere	El riesgo de muerte se redujo significativamente en el grupo probiótico (RR = 0.58, IC 95% = 0.46-0.75, P <0.0001). Por el contrario, no hubo diferencias significativas con respecto al riesgo de sepsis (RR = 0.94, IC 95% = 0.83-1.06, P = 0.31). Con respecto al aumento de peso y la edad a la que los bebés alcanzaron la alimentación completa, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos probiótico y placebo (DMP = 1.07, IC 95% = -0.21-2.34, P = 0.10 y DMP = -1.66, IC del 95% = -3,6-0,27, P = 0,0	Este metaanálisis ha demostrado que independientemente de la edad gestacional y el estadio enterocolitis necrotizante, la administración de suplementos probióticos podría reducir significativamente el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. El análisis también indicó que tal suplementación no aumentó el riesgo de incidencia de sepsis o de mortalidad. Finalmente, el estudio demostró que la suplementación con probióticos puede no tener un efecto adverso sobre la alimentación y el crecimiento normales.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
AlFaleh K. Anabrees J.	2014	Probióticos para la prevención de las enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuras (18).	Wiley online library https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236307 E.E.U.U	Volumen 9 Número 3

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metánesis	24 estudios que incluyeron neonatos prematuros <37 semanas de edad gestacional o <2500 g de peso al nacer	No refiere	Veinticuatro ensayos elegibles fueron incluidos. Los ensayos incluidos fueron muy variables con respecto a los criterios de inclusión (es decir, el peso al nacer y la edad gestacional), el riesgo inicial de ECN en los grupos de control, el momento, la dosis, la formulación de los probióticos y los regímenes de alimentación. En un metánesis de los datos de los ensayos, la administración enteral de probióticos redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (riesgo relativo típico (RR) 0,43, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,33 a 0,56; 20 estudios, 5529 neonatos) y mortalidad (RR típico 0,65; IC del 95%: 0,52 a 0,81; 17 estudios, 5112 lactantes). No hubo evidencia de una reducción significativa de la sepsis nosocomial (RR típico 0,91; IC del 95%: 0,80 a 1,03; 19 estudios, 5338 bebés). Los ensayos incluidos no informaron infección sistémica con el organismo probiótico suplementario. Se descubrió que las preparaciones de probióticos que contienen lactobacillus solos o en combinación con bifidobacterium son efectivas.	La administración enteral de probióticos previene la enterocolitis necrosante grave y la mortalidad por todas las causas en recién nacidos prematuros. Nuestra revisión actualizada de la evidencia disponible apoya firmemente un cambio en la práctica. Se requieren estudios comparativos directos para evaluar las preparaciones más efectivas, el momento oportuno y la duración de la terapia que se utilizará.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, Zhang T	2017	La "edad de oro" de los probióticos: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados y de observación en recién nacidos prematuros (19).	Neonatología https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196365 China	Volumen 112 Numero 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión sistemática	14 estudios observacionales con 13,779 pacientes.	No refiere	Cuarenta y cuatro estudios fueron elegibles para nuestra revisión: 30 ECA y 14 estudios de observación. Las tasas severas de NEC (etapa II o más) y la mortalidad por todas las causas se redujeron entre los grupos probióticos tanto en los ECA (RR 0,57; IC del 95%: 0,47-0,70; RR: 0,77; IC del 95%: 0,65-0,92, respectivamente) como estudios observacionales (RR 0.51, IC 95% 0.37-0.70, y RR 0.71, IC 95% 0.62-0.81, respectivamente). Además, hubo una reducción del 12% en el riesgo de sepsis en los ECA y una reducción del 19% en los estudios observacionales. El metaanálisis de estudios observacionales mostró una reducción en el riesgo de ECN en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.	Este metaanálisis y estudios observacionales encontró que el uso de probióticos fue beneficioso para la prevención de enterocolitis necrotizante grave, sepsis de inicio tardío y mortalidad por todas las causas en lactantes de muy bajo peso al nacer.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Chang H, Chen J, Lin H, Peng C	2017	Los probióticos de múltiples cepas parecen ser los probióticos más eficaces en la prevención de la enterocolitis necrosante y la mortalidad: un metanálisis actualizado (20).	Plus Mas Uno https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182644 Taiwan	Volumen 12 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metaanálisis	Un total de 25 ensayos un total de 7345 recién nacidos	No refiere	Un total de 25 ensayos (n = 7345 recién nacidos) fueron elegibles para su inclusión en el metanálisis utilizando un modelo de efectos fijos. Las cepas múltiples probióticas se asociaron con una marcada reducción en la incidencia de ECN, con un OR agrupado de 0,36 (IC del 95%, 0,24-0,53; p <0,00001). El probiótico de una sola cepa que utilizó especies de Lactobacillus tuvo un efecto limítrofe en la reducción de la ECN (OR de 0,60; IC del 95%: 0,36 a 1,0; p = 0,05), pero no de la mortalidad. Las cepas múltiples probióticas tuvieron una mayor efectividad en la reducción de la mortalidad y se asociaron con un OR agrupado de 0,58 (IC del 95%, 0,43-0,79; p = 0,0006). Los ensayos que utilizaron una sola cepa de especies de Bifidobacterium y Saccharomyces boulardii no revelaron ningún efecto beneficioso en términos de reducción de NEC o mortalidad.	Este informe actualizado encontró que los probióticos de múltiples cepas parecen ser la estrategia más factible y efectiva para la prevención de enterocolitis necrotizante y la reducción de la mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer. Ensayos clínicos adicionales deberían enfocarse en qué combinaciones de probióticos son más efectivas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Mihatsch, WA , Braegger, CP, Decsi T, Kolacek S	2012	Nivel de evidencia para el uso rutinario de probióticos para la reducción de la mortalidad y la prevención de la enterocolitis necrosante y la sepsis en recién nacidos prematuros (21).	Clinical Nutrition https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996513 Escocia	Volumen 31 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión sistemática	15 estudios	No refiere	Se incluyeron quince ensayos (dos ensayos 1b LoE y trece ensayos 2b LoE). La evaluación metodológica reveló una heterogeneidad considerable. Algunos probióticos pueden ser beneficiosos en relación con la reducción de ECN severo (2b LoE) y la reducción de la mortalidad (2b LoE). Los probióticos no aceleran el avance de la alimentación (1b y 2b LoE). No hubo un beneficio convincente con respecto a la prevención de la sepsis (1b y 2b LoE).	No hay pruebas suficientes para recomendar los probióticos de rutina. Sin embargo, hay datos alentadores (2b LoE) que justifican la investigación adicional con respecto a la eficacia y la seguridad de los probióticos específicos en circunstancias de alta incidencia local de enterocolitis necrotizante grave y la reducción de la mortalidad.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10.- Autor	Año	Título del artículo	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
Wang Q, Dong J, Zhu Y	2012	El suplemento probiótico reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer: un metaanálisis actualizado de 20 ensayos controlados y aleatorizados (22).	Journal of pediatric surgery http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12012006455 China	Volumen 47 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño De Investigación	Población Y Muestra	Aspecto Ético	Resultados Principales	Conclusiones
Metaanálisis	Se incluyeron 20 estudios de ECA (3,816 participantes)		<p>El riesgo de enterocolitis necrosante fue estadísticamente significativamente menor para los grupos probióticos versus los grupos placebo (RR 0,33; IC del 95%: 0,24 a 0,46; 20 ensayos, I² = 0%).</p> <p>El riesgo de mortalidad fue estadísticamente significativamente menor para los grupos probióticos versus los grupos placebo (RR 0,56; IC del 95%: 0,43 a 0,73; 13 ensayos; I² = 0%).</p> <p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de sepsis con cultivo positivo entre los grupos probióticos y placebo (RR 0,90; IC del 95%: 0,71 a 1,15; 14 ensayos; I² = 56%). Las diferencias en el riesgo de sepsis no se mantuvieron significativas en los tres análisis de subgrupos (informados en papel).</p>	El suplemento probiótico podría reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

3.2 Tablas Resumen

Resumen de estudios sobre: **Eficacia del uso de probiotico para la reducción de la morbilidd en neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer.**

Diseño de estudio / título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema de grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Metanálisis La administración de probióticos puede prevenir la enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros: un metanálisis</p>	<p>El uso de suplementos probióticos en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacerse asocia con una reducción significativa en el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad general. Se requieren estudios adicionales para determinar el género, la especie y la dosis óptimos de probióticos.</p>	Alta	Fuerte	E.E.U.U
<p>Revisión Sistemática Asociaciones probióticas en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis de inicio tardío y la mortalidad neonatal en recién nacidos prematuros de menos de 1.500 g: una revisión sistemática</p>	<p>Los probióticos son una herramienta beneficiosa en la prevención de NEC y la mortalidad en neonatos prematuros. Además, 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 aconsejable realizar un ensayo controlado aleatorio que compare diferentes mezclas de probióticos</p>	Alta	Fuerte	España
<p>Metanálisis Efectos de los probióticos en enterocolitis necrosante, sepsis, hemorragia intraventricular, mortalidad, estadía en el hospital y aumento de peso en recién nacidos muy prematuros: un metanálisis</p>	<p>Los resultados indican que el consumo de probióticos puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones médicas asociadas con enterocolitis necrotizante y sepsis, reducir la mortalidad y la duración de la estadía en el hospital, y promover el aumento de peso en los niños con muy bajo peso al nacer. Los probióticos son más efectivos cuando se toman en forma de leche materna y fórmula e incluyen múltiples cepas. Los probióticos no son efectivos en la reducción de la incidencia de Hiv en lactantes con muy bajo peso al nacer.</p>	Alta	Fuerte	Australia

<p>Experimental</p> <p>Los probióticos orales previenen la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer: un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado.</p>	<p>Los probióticos, en forma de Bifidobacterium y Lactobacillus, alimentados enteralmente a recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer durante 6 semanas redujeron la incidencia de muerte o enterocolitis necrosante.</p>	Alta	Fuerte	Taiwan
<p>Metanálisis</p> <p>Un meta análisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros</p>	<p>Este metaanálisis ha demostrado que independientemente de la edad gestacional y el estadio enterocolitis necrotizante, la administración de suplementos probióticos podría reducir significativamente el riesgo de enterocolitis en recién nacidos prematuros. El análisis también indicó que tal suplementación no aumentó el riesgo de incidencia de sepsis o de mortalidad. Finalmente, el estudio demostró que la suplementación con probióticos puede no tener un efecto adverso sobre la alimentación y el crecimiento normales.</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p>Metanálisis</p> <p>Probióticos para la prevención de las enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros</p>	<p>La administración enteral de probióticos previene la enterocolitis necrosante grave y la mortalidad por todas las causas en recién nacidos prematuros. Nuestra revisión actualizada de la evidencia disponible apoya firmemente un cambio en la práctica. Se requieren estudios comparativos directos para evaluar las preparaciones más efectivas, el momento oportuno y la duración de la terapia que se utilizará.</p>	Alta	Fuerte	E.E.U.U
<p>Revisión Sistemática</p> <p>La "edad de oro" de los probióticos: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados y de observación en recién nacidos prematuros.</p>	<p>Este metaanálisis y estudios observacionales encontró que el uso de probióticos fue beneficioso para la prevención de enterocolitis necrotizante grave, sepsis de inicio tardío y mortalidad por todas las causas en lactantes de muy bajo peso al nacer.</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Metanálisis</p> <p>Los probióticos de múltiples cepas parecen ser los probióticos más eficaces en</p>	<p>Este informe actualizado encontró que los probióticos de múltiples cepas parecen ser la estrategia más factible y efectiva para la prevención de</p>			

<p>la prevención de la enterocolitis necrosante y la mortalidad: un metanálisis actualizado.</p>	<p>enterecolitis y la reducción de la mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer. Ensayos clínicos adicionales deberían enfocarse en qué combinaciones de probióticos son más efectivas.</p>	Alta	Fuerte	Taiwan
<p>Revisión sistemática nivel de evidencia para el uso rutinario de probióticos para la reducción de la mortalidad y la prevención de la enterocolitis necrosante y la sepsis en recién nacidos prematuros.</p>	<p>No hay pruebas suficientes para recomendar los probióticos de rutina. Sin embargo, hay datos alentadores (2b LoE) que justifican la investigación adicional con respecto a la eficacia y la seguridad de los probióticos específicos en circunstancias de alta incidencia local de ECN grave y la reducción de la mortalidad.</p>	Alta	Fuerte	Escocia
<p>Metanálisis El suplemento probiótico reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer: un metaanálisis actualizado de 20 ensayos controlados y aleatorizados.</p>	<p>El suplemento probiótico podría reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.</p>	Alta	Fuerte	China

CAPITULO IV: DISCUSION

4.1 Discusión

La revisión sistemática, de los 10 artículos científicos encontrados sobre la eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Los resultados obtenidos, de la revisión sistemática realizada en el presente estudio proceden de los países de China (30%), Taiwán (20%), EEUU (20%), España (10%), Brasil(10%) y Escocia (10%).

Según los resultados obtenidos, del total de 10 artículos revisados, el 90% (n=9/10) de estos, muestra que los probióticos son eficaces en la reducción y prevención de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. El 10% (n=1/10) de los artículos en estudio, concluye, que la suplementación de probióticos no aumentó el riesgo de incidencia de sepsis o de mortalidad.

Lau (E.E.U.U.), Sun (Australia), Lin H (Taiwan), Mihatsch (Escocia) y Wang (china); dichos autores coinciden y concluyen, que el uso de los probióticos, y Lactobacillus, alimentados enteralmente a recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer redujeron la incidencia de muerte o enterocolitis necrosante, previniendo la recurrencia y mejorando así la calidad de atención de enfermería (13) (15) (16) (21) (22).

Yang Y (Brasil), llego a la conclusión que la suplementación de probioticos no aumentó el riesgo de incidencia de sepsis o de mortalidad. Chang H (Taiwan) encontró que el uso de probióticos fue beneficioso para la prevención de

Enterocolitis necrotizante grave, sepsis de inicio tardío y mortalidad por todas las causas en lactantes de muy bajo peso al nacer (16) (20).

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos, sobre la eficacia de la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, fueron halladas en las siguientes bases de datos Cochrane, LILACS, Scielo, Medline Pubmed, Epistemonikos, Sciencedirect, Elsevier, Epistemonikos. Todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios de revisión sistemática, metanálisis y experimental.

Este estudio actualizado concluye que, los probióticos de múltiples cepas parecen ser la estrategia más factible y efectiva para la prevención de enterocolitis necrotizante y la reducción de la mortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer.

El análisis también concluyó, que tal suplementación no aumentó el riesgo de incidencia de sepsis o de mortalidad.

5.1 Recomendaciones

Se recomienda dentro de las unidades de neonatología y los sistemas nacionales de salud, ampliar el conocimiento sobre la eficacia para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

El personal de enfermería neonatológico debe concientizarse y mantenerse actualizado, impartiendo información y creando grupos de investigación sobre eficacia para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Se recomienda dentro de las unidades de neonatología y los sistemas nacionales de salud protocolizar el uso de probióticos en neonatos prematuros, mediante las guías de enfermería, especificar dosis, efectos adversos y cuidados de enfermería, para reducir la morbilidad neonatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, ¿Qué es un niño prematuro? [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [citado en Nov. del 2015]. Disponible desde: http://www.who.int/features/qa/preterm_babies/es/
2. Suarez J. Microbiota autóctona, prebióticos y probióticos. Nutrición Hospitalaria [Internet]. 2013, Ene. [citado el 09 de May. 2018]; 28(1): pp. 38-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700009
3. Milad M. Probióticos en recién nacidos. Revista biomédica revisada por pares. [Internet]. 2007, Jun. [citado el 30 de Abr. de 2018]; 7(5): pp. 225-233. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3255>
4. Oliveira G, González I. probióticos y prebióticos en la práctica clínica. Nutrición Hospitalaria [Internet]. 2007, May. [citado el 20 de Jul. de 2018]; 22(2): pp. 26-34. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500005
5. Milad M. Probióticos en recién nacidos. Medwave [Internet]. 2007, Jun. [citado el 1 de May. De 2018]; 7(5): pp. 225-233. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3255?ver=sindi> seno
6. Efers G. Tendencias, Los alimentos probióticos previenen la muerte de los bebés prematuros [Internet]. Santiago, Chile: Emol. Tendencias. [citado el 10 de Abr. de 2013]. Disponible en: <http://www.emol.com/noticias/Tendencias/2013/04/10/738730/Los-alimentos-probioticos-previenen-la-muerte-de-los-bebes-prematuros.html>

7. Tormo R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. Anales de pediatría [Internet]. 2006, Ago. [citado el 10 de Abr. de 2018]; 9(3): pp. 1-66. Disponible desde: <http://www.analesdepediatría.org/es-probioticos-concepto-mecanismos-accion-articulo-13092364>
8. García E, Angulo E, Carrillo S, López M, López D, Valera C. Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino. Revista Médica [Internet]. 2014, Ago. [citado el 05 de Abr. de 2018]; 5(4): pp. 238-247. Disponible desde: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2014/md144k.pdf>
9. Fernández B, López J, Coto G, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. Protocolos de Neonatología. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 189-206.
10. Suarez M, Solis G. Nutrición Hospitalaria. 3ª ed. España: Grupo Aula Medica; 2015. Capítulo 8, Empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros; 68-71.
11. Ferreira I, Urrutia G, Alonso P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Revista española de cardiología. [Internet]. 2011, Ago. [citado el 9 de May. de 2018]; 64(8): pp. 688-784. Disponible desde: <http://www.revespcardiología.org/es/revisionessistemáticas-metaanálisis-bases-conceptuales/articulo/90024424/>
12. Baucells B, Álvarez S, Asociaciones probióticas en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis de inicio tardío y la mortalidad neonatal en recién nacidos prematuros de menos de 1.500 g: una revisión sistemática. Anales de pediatría [Internet]. 2016, Nov. [citado el 15 de Feb. De 2018]. 85(5): pp 247-255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611880>

13. Lau C, Chamberlain R. La administración de probióticos puede prevenir las enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros: un metanálisis. *Institutos Nacionales de Salud [Internet]*. 2015, Ago. [citado el 02 de Ago. de 2018]; 50(8): pp. 1405-1412. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216544>
14. Baucells B, Álvarez S, Asociaciones probióticas en la prevención de la enterocolitis necrotizante y la reducción de la sepsis de inicio tardío y la mortalidad neonatal en recién nacidos prematuros de menos de 1.500 g: una revisión sistemática. *Anales de pediatría [internet]*. 2016, Nov. [citado el 15 de Feb. De 2018]. 85(5): pp 247-255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611880>
15. Sun J, Marwah G, Efectos de los probioticos en enterocolitis necrosante, sepsis, hemorragia intraventricular, mortalidad, estadia en el hospital y aumento de peso en recién nacidos muy prematuros; un metanálisis. *Avances en nutrición [internet]*. 2017, Sept. [citado el 10 de Feb. De 2018]; 8(5): pp. 749-763. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916575>
16. Lin H , Hsu C, Chung M, Hsu J, Lien R. Los probióticos orales previenen la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer: un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado. *American Academy of pediatrics [Internet]*. 2008. Oct. [citado el 9 de feb. de 2018]; 122(4): pp 693-700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829790>
17. Yang Y , Guo Y , Kan Q, Zhou X. Un meta análisis de probióticos para prevenir la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. *Investigación médica y biológica [internet]*. 2014, Sep. [citado el 10 de Feb. de 2014]; 47(9): pp 804-810. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098619>
18. AlFaleh K , Anabrees J. Probióticos para la prevención de las enterocolitis

necrosante en recién nacidos prematuras. Salud infantil basada en la evidencia [Internet]. 2014, Ago. [citado el 3 de Feb. de 2018]; 9(3): pp 584-671. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098619>

19. Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, La "edad de oro" de los probióticos: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados y de observación en recién nacidos prematuros. Neonatology [Internet]. 2017, Feb. [citado el 4 de Feb. de 2018]; 112(1): pp 9-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196365>.
20. Chang H, Chen J, Lin H. Los probióticos de múltiples cepas parecen ser los probióticos más eficaces en la prevención de la enterocolitis necrosante y la mortalidad: un metaanálisis actualizado. plos medicine [Internet]. 2017, Feb. [citado el 10 de Nov. de 2017]; 12(2): pp 140-155. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182644>
21. Mihatsch W, Braegger C, Decsi T, Kolacek S. Nivel de evidencia para el uso rutinario de probióticos para la reducción de la mortalidad y la prevención de las enterocolitis necrosante y la sepsis en recién nacidos prematuros. Clinical Nutrición [Internet]. 2012, Feb. [citado el 10 de Feb. De 2018]; 31(1): pp 6-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996513>
22. Wang Q, Dong J, Zhu Y, El suplemento probiótico reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y la mortalidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer: un metaanálisis actualizado de 20 ensayos controlados y aleatorizados. Centre for reviews and dissemination [internet]. 2012, Ene. [citado el 10 de Dic. De 2018]; 47(1): pp. 241-248. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12012006455>