



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD EN: ENFERMERÍA EN CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES**

**EFICACIA DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES MÁS
FRECUENTES DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN ENFERMERÍA EN CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES**

Presentado por:

**AUTOR: HARO SHAPIAMA, GIANINA
GUEVARA LOPEZ, LORENA ASTRICK**

ASESOR: Mg. CALSIN PACOMPIA, WILMER

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

Agradecer a Dios por permitirnos existir y poder lograr todos nuestros objetivos trazados y a nuestras familias.

AGRADECIMIENTO

Al Mg. Wilmer Calsin Pacompia, por orientarnos y dirigirnos en la culminación del presente estudio.

Asesor: Mg. WILMER CALSIN PACOMPIA

JURADO

Presidente: Dra. Rosa Eva Pérez Siguas

Secretario: Mg. Franchesca K. López Llerena

Vocal : Mg. Anika Remuzgo Artezano

ÍNDICE

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	19
CAPÍTULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	26
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: Estudios sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido.	20
Tabla 2: Síntesis de artículos sobre eficacia de los probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido prematuro.	30

RESUMEN

Objetivo: Analizar y evaluar evidencia de la eficacia del uso de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido prematuro. **Diseños**
Métodos y Materiales : Fue una revisión Sistemática observacional y de tipo cuantitativo, que sintetiza investigaciones múltiples primarias, la población fue de 16 artículos, y la muestra fue de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos, el instrumento fue buscada en base de datos: Cochrane Library, Scielo , Medical Journal, Ebsco, Infant premature, PubMed, Elsevier y Epistemonikos, Los artículos con texto completos fueron seleccionados a través de una lectura crítica, aplicando la evaluación con el sistema GRADE para calificar la calidad de evidencia y fuerza de recomendación El 100% de estudios fue tipo cuantitativo, al final de la investigación, se eligieron 10 Artículos (100 %), encontrando información en países como España en un 20%, seguido de china con 20%, Brasil 10%, Australia 10%, Chile 10%, Italia 10%, México 10% y Arabia Saudita 10%. En relación a los diseños y tipos de estudio el 60% es R. Sistemática y Meta análisis, el 20% es ensayo clínico controlado y aleatorizado y el 20% doble ciego. **Resultados:** El 90% de los estudios me dice que el uso de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes en el recién nacido prematuro es efectiva, al mismo tiempo mejora la tolerancia oral, maduración intestinal e incrementa el peso del neonato pre termino. El 10% evidencia que no hay diferencia significativa que solo previenen potencialmente la morbimortalidad secundaria a NEC, siendo necesario realizar estudios adicionales para abordar combinación de probióticos y cepas, dosis y duración. **Conclusiones:** Se concluyó que El 90% de los estudios concluyen que el uso de probióticos en recién nacidos prematuros son efectivas.

Palabras claves: “Eficacia”, “hipotermia”, “tratamiento”, “encefalopatía hipóxico isquémica”, “recién nacido”.

ABSTRACT

Objective: To analyse and systematize evidence on the efficacy of hypothermia induced in the treatment of ischemic hypoxic encephalopathy of the newborn.

Materials and methods: It was an observational systematic and quantitative review, which synthesizes multiple primary investigations, the population was 16 articles, and the sample was 10 scientific articles published and indexed in the scientific databases, the instrument was searched in database: Cochrane Library, Scielo, Medical Journal, Ebsco, Infant premature, PubMed, Elsevier and Epistemonikos, The full text articles were selected through a critical reading, applying the evaluation with the GRADE system to assess the quality of evidence and strength of recommendation 100% of studies were quantitative, at the end of the research, 10 Articles were selected (100%), finding information in countries such as Spain by 20%, followed by China with 20%, Brazil 10%, Australia 10%, Chile 10%, Italy 10%, Mexico 10% and Saudi Arabia 10%. In relation to the designs and study types, 60% is R. Systematic and Meta analysis, 20% is a randomized controlled trial and 20% double blind. **Results:** 90% of the studies tell me that the use of probiotics in the prevention of more frequent infections in the premature newborn is effective, at the same time it improves oral tolerance, intestinal maturation and increases the weight of the preterm neonate. The 10% evidence that there is no significant difference that only potentially prevent morbidity and mortality secondary to NEC, being necessary to perform additional studies to address combination of probiotics and strains, dose and. **Conclusions:** It was concluded that 90% of the studies conclude that the use of probiotics in preterm infants is effective.

Key words: Efficacy, pre-terms, probiotics, enterocolitis, lactobacillus sepsis, bifidobacterium, supplementation.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

Un recién nacido es un bebé de menos de 28 días de nacido bien sea por parto vaginal o por cesárea. Por tanto, es de vital importancia brindar una atención adecuada durante este periodo con la finalidad de incrementar la supervivencia y construir los cimientos de una vida con buena salud (1).

El recién nacido se clasifica en:

Recién nacido pretérmino: Es un neonato con menos de 37 semanas de gestación. Recién nacido inmaduro: Es un producto de 21 semanas a 27 semanas de gestación o menos de 1,000 gramos (2).

Los organismos que causan la sepsis neonatal de inicio temprano son típicamente colonizadores del tracto genitourinario materno, que pueden contaminar el líquido amniótico, la placenta, el cuello uterino o el canal vaginal por vía ascendente, afectando al recién nacido.

La sepsis neonatal, tiene consecuencias severas para el pronóstico del recién nacido (RN) y una elevada morbimortalidad por lo que se debe conocer los factores asociados a sepsis neonatal temprana (SNT)

permitiendo tomar medidas preventivas e iniciar un tratamiento oportuno (3).

La sepsis en el periodo neonatal es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. Es importante por ser causa de muerte en países en desarrollo, con una incidencia reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos vivos (4).

En el reporte de UNICEF la mortalidad por prematurez y sus complicaciones es de 28%; por asfixia, 23%; sepsis, 36%. En Bolivia la tasa de mortalidad neonatal es de 30 por cada 1000 nacidos vivos; en Brasil y México, de 15; en Chile, de 6; en Estados Unidos, de 5; en Canadá, de 4; y en España de 3. (5).

Las principales causas de mortalidad en recién nacidos son los nacimientos de prematuros y bajo peso al nacer, las infecciones, la asfixia y los traumatismos en el parto, correspondiendo a un casi 80% (5).

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud en los últimos dos años a nivel mundial se han incrementado los nacimientos pre términos (más de 15 millones al año) y como grave problema de salud tenemos la prematurez, siendo la primera causa de muerte neonatal y la segunda en menores de 5 años. Solo en el Perú mueren al año alrededor de 12,400 recién nacidos prematuros y cerca de un millón a nivel mundial no logran sobrevivir (6).

NEC es una enfermedad multifactorial: la prematuridad es un factor de riesgo bien reconocido, y aproximadamente el 90% de los bebés que desarrollan NEC nacen prematuros (7).

la ESGHAN y la Academia Americana de Pediatría, hacen las recomendaciones en referencia al uso de probióticos en el recién nacido de muy bajo peso, «Hay evidencia en el uso de los probióticos para

prevenir la enterocolitis necrótica en niños con peso entre 1.000-1.500g al nacer, pero son necesarios más estudios» (8,9).

En la prevención de enterocolitis necrosante neonatal, sepsis neonatal, mortalidad neonatal e intolerancia a la alimentación en el recién nacido pretérmino, las actuales pruebas científicas acreditan la eficacia de los probióticos, sin embargo, en relación a la seguridad queda aún mucho para analizar en futuras investigaciones sobre todo en el recién nacido con peso menores de 1000 Kg (10).

Los probióticos producen otros compuestos como: ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, que entre otros efectos disminuyen el pH del medio y actúan como agentes bactericidas o bacteriostáticos (11,12)

La incidencia de ECN ha incrementado debido quizá por la mejoría en la sobrevivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) menores de 1,500 gr (13).

La función de barrera gastrointestinal (GI), motilidad intestinal, la inmunidad de la mucosa y la capacidad digestiva / de absorción son todo significativamente subdesarrollado en el neonato prematuro. Los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de infecciones nosocomiales, enterocolitis necrotizante (NEC), deficiente crecimiento, y de desarrollar una microbiota intestinal diferente que infantes alimentados con leche materna (14,15).

Es importante mencionar que en algunos países como Japón los probióticos son de uso frecuente en recién nacidos prematuros con riesgo de NEC desde hace ya varios años, y un metaanálisis reciente informa que el efecto preventivo tiene mejores resultados cuando se usa en combinación de probióticos lactobacilos y Bifidobacterium. (16)

Sigue predominando la actitud cautelosa en la introducción de probióticos en el prematuro de manera rutinaria hasta determinar mejor la seguridad, calidad, dosis y duración óptimas del tratamiento, comparación con la

leche materna exclusiva y evaluar los efectos a largo plazo, aunque se constata la existencia de muchos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) con meta análisis (MA) sobre el papel favorable de los probióticos en la morbilidad y en la NEC del prematuro(17, 18).

En el Perú, el MINSA ha emitido diversas Normas técnicas de salud, y es necesario contar con guías clínicas para una mejor atención integral incluyendo probióticos por lo menos en recién nacidos a término en forma rutinaria como medida de prevención durante la estancia hospitalaria. En nuestro país, no existen investigaciones sobre la eficacia de uso de probióticos en la prevención de enterocolitis y otras patologías graves en recién nacido. Con el presente trabajo se pretende sistematizar la información sobre la efectividad y determinar la eficacia del uso de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido pre término mejorando su calidad de vida.

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 nacido prematuro	Probióticos	-----	Eficacia de los probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes

¿Cuál es la eficacia de los probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido prematuro?

1.3. Objetivo

Analizar y evaluar las evidencias sobre la eficacia de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido prematuro.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

El presente estudio es de tipo cuantitativo y el diseño es una versión sistemática, en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios; Es una herramienta esencial para resumir la información científica disponible en literatura y brindar mayor validez a las conclusiones de estudios individuales (19).

2.2. Población y muestra.

Para iniciar la R. Sistemática se revisaron 16 artículos y luego de una rigurosa selección de estudios clínicos disponibles en literatura, quedaron 10 artículos científicos internacionales publicados en idioma español portugués e inglés, con una antigüedad no mayor de seis años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

El proceso de recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión sistemática de 16 artículos de investigación a nivel internacional ya que a nivel nacional no se encontraron estudios relacionados al tema principal sobre la eficacia de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes del recién nacido prematuro; de todos ello, se seleccionaron solo 10 artículos científicos, publicados en las bases de datos electrónicos.

Estableciéndose la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

Se utilizó la siguiente operación que nos permito hallar la solución de nuestros problemas:

Eficacia OR probióticos

Eficacia AND probióticos.

Eficacia OR probióticos usados del recién nacidos prematuro.

Efficacy AND probióticos usados en recién nacido de bajo peso

Bases de Datos:

Elsevier, lilacs, Epistemonikos, Scielo, Cochrane Plus, PubMed, Medline .

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática se conformó por la elaboración de la tabla de resumen (Tabla N°2). Los artículos seleccionados evaluamos y comparamos sus características y congruencias entre ellos de manera que se pueda determinar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación según el contexto de las R. Sistemáticas, a través del método de GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*); esta herramienta permite realizar recomendaciones para la práctica clínica, permitiendo mejorar la calidad y seguridad. 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. (20).

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, estuvo 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.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas

Tabla 1: Estudios revisados sobre la eficacia de la hipotermia inducida en el tratamiento de la encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido

DATOS DE LA PUBLICACIÓN				
1. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Jacobs S, Tobin J. M, Pirotta M, y otros.	2013	Efectos probióticos sobre la sepsis de inicio tardío en neonatos prematuro extremo: un ensayo controlado aleatorizado (21)	Artículo Academia Americana de Pediatría p://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/11/12/peds.2013-1339 . Australia	Volumen 132 Número 6
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo Ensayo Aleatorio doble ciego	20 pacientes	Consentimiento o informado a padres del recién nacido.	2520 infantes menores 32ss ' gestación y con peso 1500 g fueron evaluados y seleccionados 1099 neonatos matriculados de 10 centros y aleatorizados al grupo de probióticos. En los análisis de subgrupos previstos, hubo un efecto diferencial sobre la sepsis de inicio tardío para la edad gestacional, pero no para el peso de los menores de 28 semanas.	La muestra del ensayo aleatorio y doble ciego fue grande la combinación de probióticos Infantes, S. thermophilus y B. lactis, administrados después del nacimiento redujeron las principales infecciones más frecuentes del neonato prematuro.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Bernardo WM.	2013	Efectividad de los probióticos en la profilaxis de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros: una revisión sistemática y meta-análisis (22)	Revista de Pediatría https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544806 Brasil.	Volumen 89 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Revisión sistemática y un metaanálisis.	Se incluyeron 11 ensayos aleatorios, con un total 2.887 pacientes	Consentimiento informado	Hubo una reducción en la incidencia de la NEC (NNT=25), la muerte en general (NNT=34), y sepsis neonatal (NNT = 34) en la población que usaron probióticos en comparación con las del control. Los pacientes que recibieron suplementación con probióticos tenían menor tiempo de reintroducción de alimentos (p<0,001) y el tiempo de hospitalización (p<0,001) en comparación con los que no recibieron probióticos.	En los recién nacidos prematuros, el uso de probióticos es efectivo como profilaxis para el NEC y sus complicaciones.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Lingfen Xua, Yun Wangb,y otros.	2016	Un estudio aleatorizado doble ciego sobre crecimiento y la tolerancia alimentaria con <i>saccharomyces boulardii</i> cncmi-745 en recién nacidos prematuros alimentados con formula (23).	Diario de Pediatría http://dx.doi.org/10.1016/j.iped.2015.08.013 China	Volumen 92 Número 296 - 301

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Doble ciego Prospectivo	125 neonatos	Consentimiento informado de padres o tutores	Se incluyeron 125 neonatos, 63 en el grupo de tratamiento y 62 en el de control. La ganancia de peso ($16,14 \pm 1,96$ en comparación con $10,73 \pm 1,77$ g / kg / día, $p < 0,05$) y la ingesta de fórmula con una nutrición enteral máxima ($128,4 \pm 6,7$ en comparación con $112,3 \pm 7,2$ ml / kg / día, $p < 0,05$) fueron significativamente mayores en el grupo de intervención. se inició la nutrición enteral, fue significativamente menor en el grupo probiótico ($0,4 \pm 0,1$ en comparación con $1,7 \pm 0,5$ días, $p < 0,05$). No hubo diferencia significativa en la sepsis.	No tuvo efectos adversos en prematuros. Lactantes > 30 semanas de edad. La suplementación profiláctica de <i>S. boulardii</i> a una dosis de 50 mg / kg dos veces al día mejora la tolerancia oral, maduración intestinal e incrementa el peso.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Hernández N.P- Enríquez A.B- Sumano M. y otros	2016	Lactobacillus Reuteri DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad (24).	Revista Mexicana de Pediatría www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp162b.pdf México	Volumen83 Número 37- 47

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Ensayo Controlado y Aleatorizado	106 neonatos	Consentimiento informado de los padres	Se desarrolló una tabla de contingencia para determinar el riesgo de desarrollar NEC sino se recibían probióticos, resultando un riesgo 23 veces mayor de NEC., probióticos IC 95%: (2.58-204.60), $p= 0.0001$. El riesgo de desarrollar NEC fue 7 veces mayor en caso de no recibir probióticos. al aplicar el test de <i>Student</i> que se evaluó la presencia de sepsis en los grupos de estudio, hallando sepsis hasta en un 90.9 (40 pacientes) de los 44 pacientes. De los 5 que no desarrollaron sepsis 4 habían recibido probióticos	Desde el 2008 el grupo Cochrane recomienda utilizar en forma rutinaria los probióticos en recién nacidos mayores de 1000gr como tratamiento preventivo para NEC. La suplementación con Lactobacillus reuteri, DSM 17938 es eficaz en la prevención de una de las causas principales de morbimortalidad en menores de 1500kgr .

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
González de Dios J y González Muñoz M.	2013	Probióticos y Enterocolitis necrotizante del, premature: ¿Se utiliza Probiótico en NEC?, ¿sí o No? es la pregunta. (25)	Alimentos funcionales- Nutrición Hospitalaria http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6901.pdf España	Volumen 82 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Revisión sistémica	Se selecciona ron 8 artículos	No refiere	La R. Sistemática localizó 2 grupos de investigación: La primera de Australia publicada en el 2010 y la segunda en Arabia Saudita publicada en el 2011 las otras 2 fueron en Reino Unido y China. Es decir 8 R.S para responder a una pregunta clínica sobre intervenciones terapéuticas Como variables se incluyeron en la mayoría fue NEC grave, otras variables de estudio fue sepsis, El riesgo de NEC y muerte disminuía en los grupos de administración de probióticos, pero el riesgo de sepsis no difería significativamente entre los grupos de las R.S	De las 8 RS, indican que los probióticos orales ofrecen una prevención potencial en la morbi-mortalidad secundaria a NEC. Sin embargo quedan preguntas por resolver e investigar cada cepa y agrupación diferentes cepas para no conllevar a conclusiones erróneas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Baucelis BJ,Hally M, Tenedor A.	2015	Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pre términos de menos de 1500g: una revisión sistemática (26).	Anales Pediatría https://www.analesdepediatria.org/es-asociaciones-probiticos-prevencion-enterocolitis-necrosante-articulo-S1695403315004002 España	Volumen 85 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Revisión sistemática	9 artículos	No refiere.	Se seleccionaron 9 estudios, con un total de 3521 recién nacidos. Se observó que los probióticos reducen la incidencia de NEC (RR 0,39; IC del 95%, 0,26-0,57) y la mortalidad (RR 0,70; IC del 95%, 0,52-0,93). No se detectaron diferencias significativas con el placebo en la disminución de sepsis tardía (RR 0,91; IC del 95%, 0,78-1,96).Al final el estudio demostró reducir la mortalidad de forma significativa comparada con otras combinaciones de probióticos con el uso de 2 probióticos (Lactobacillus Acidophilus con Bifidobacterium Bifidun).	Los probióticos son beneficiosos en cuanto a la prevención de NEC y reducen la mortalidad en pre término de menos de 1.500g. Además, la combinación de 2 probióticos (Lactobacillus Acidophilus con Bifidobacterium Bifidun) presenta mayor beneficio.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Rao S C, Athalye-Jape G K, Deshpande G C, Simmer K N, Patole S K. Pediatrics,	2016	Probióticos y sepsis tardía en prematuros: un meta-análisis (27).	Revista Chilena de Infectología http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200016 Chile	Volumen 33 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática y Metaanálisis	1736 artículos	No refiere	<p>Se usaron probióticos con una cepa en 23 estudios y con cepa múltiple, 14. En 21 estudios la suplementación fue con Lactobacillus y en 22, con Bifidobacterium.</p> <p>Meta-análisis de 37 estudios aleatorios y controlados que compararon probióticos versus placebo o no pro-bióticos, mostró que la suplementación con los probióticos antes mencionados redujo la incidencia de ST (13,9 vs 16,3% con RR 0,86 (p = 0,0007) y NNT de 44). En prematuros menores de 32 semanas o < 1.500 g al nacer, pero no mostro beneficio en S. tardía < de 1000gr.</p>	La combinación con Lactobacillus y Bifidobacterium, reducen la sepsis tardía sumado a enterocolitis.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
AlFaleh K, Anabrees J.	2014	Probióticos para prevenir la NEC en recién nacido pretérmino (28).	Biblioteca de Chocrane https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723255 Arabia Saudita	Volumen 10 Numero 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática y Metaanálisis	24 artículos	No refiere	Fueron incluidos elegibles 24 ensayos variables con los criterios (peso al nacer y la edad gestacional), En los datos de los ensayos, los probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de NEC grave (estadio II o más) (riesgo relativo típico (RR) 0,43; intervalo de confianza del 95% (IC) desde 0,33 hasta 0,56; 20 estudios, 5.529 infantes) y la mortalidad (RR típico 0,65; IC del 95%: 0,52 a 0,81; 17 estudios, 5112 neonatos. Las preparaciones que contienen probióticos como Lactobacillus solo o en combinación con Bifidobacterium fueron encontrados ser eficaz.	Nuestra revisión actualizada de la evidencia disponible apoya firmemente un cambio en la práctica clínica, los probióticos previenen la NEC grave y la mortalidad por todas las causas en recién nacidos prematuros. Se requieren estudios comparativos para evaluar el momento y la duración de la terapia más efectivo a utilizar.

9. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Aceti A, Gori D y otros	2015	Probióticos para prevenir la NEC en recién nacido pretérmino: Revisión Sistemática y Metaanálisis (29).	Revista Italiana de Pediatría tps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644279/ Italia	Volumen 41 Número 89.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

CONTENIDO DE PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Metaanálisis	3 ensayos clínicos	No refiere	<p>31 estudios fueron adecuados para su inclusión en el metaanálisis, de los 38.</p> <p>El resultado principal fue la incidencia de NEC etapa ≥ 2 según los criterios de Bell. Los probióticos previnieron NEC en recién nacidos prematuros (RR 0,47 [IC 95% 0.36-0.60], p <0,00001). Los resultados específicos de la cepa mostraron un efecto favorable para las Bifidobacterium (RR 0,24 [IC 95%: 0,10-0,54], p = 0,0006) y en las mezclas con probióticos (RR 0,39 [IC del 95%: 0,27 a 0,56], p <0,00001). no hubo datos suficientes para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.</p>	Los resultados del presente metaanálisis confirman que la investigación está en el camino correcto, pero también sugieren que antes de cambiar radicalmente la práctica clínica existe la necesidad de estudios adicionales para aclarar el resultado específico de los probióticos en poblaciones de alto riesgo y para abordar la elección del producto probiótico más eficaz.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Zhang GQ, MSc, Hua-Jian Hu, MD, Chuan y otros.	2016	Probióticos para la prevención de la sepsis de inicio tardío en neonatos prematuros una revisión sistemática compatible con prisma y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios (30).	Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778994/ China	Volumen 95 Número 8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo Revisión sistemática y Metaanálisis	27 artículos, que incluyeron 6104 neonatos prematuros.	No refiere.	Se incluyeron 27 ensayos en nuestra revisión, y se analizaron estadísticamente 25 ensayos con 6104 neonatos prematuros. El análisis indica que la suplementación de probiótico enteral redujo efectivamente el riesgo de cualquier sepsis (25 ECA; RR 0,83, IC del 95% 0,73 hasta 0,94; I 2 = 26%), sepsis bacteriana (11 ECA; RR 0,82, IC del 95% 0,71-0,95 ; I 2 = 0%) y sepsis fúngica (6 ECA; RR: 0,57; IC del 95%: 0,41-0,78; I 2 = 0%). Este efecto beneficioso permanece en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 g) (19 ECA; RR 0,86, IC 95% 0,75-0,97; I 2 = 18%), pero no en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1000 g) (3 ECA; RR 0,73; IC del 95%: 0,45-1,19; I 2= 53%).no hubo resultado en < de MBP	Los resultados del presente meta análisis confirman que la investigación sobre probióticos y NEC está en el camino correcto, pero también sugieren que hay varias preguntas sin respuesta que deben abordarse antes de cambiar radicalmente la práctica clínica. Nuestros datos destacan la necesidad de estudios adicionales bien diseñados para aclarar un resultado específico de los probióticos en poblaciones de alto riesgo (1000 gr).

Tabla 2: Resumen de estudios sobre Eficacia de probióticos en la prevención de infecciones frecuentes en el recién nacido prematuro

Diseño de estudio / Titulo	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Ensayo Aleatorio Doble Ciego</p> <p>Efectos probióticos sobre la sepsis de inicio tardío en neonatos muy prematuros: un ensayo controlado aleatorizado</p>	<p>El estudio concluye que la combinación de probióticos como B.Infantes,Sthermophillus y B.lactis son eficaces y seguros para prevenir las dos primeras causas de morbimortalidad en los niños prematuros mayores de 28 semanas, mas no en su totalidad para las sepsis tardía ni la mortalidad en menores de 28 semanas.</p>	Alta	Fuerte	Australia
<p>Revisión sistemática y un Meta análisis</p> <p>Efectividad de los probióticos en la profilaxis de la enterocolitis necrotizante en R.N prematuros.</p>	<p>El estudio finaliza, en que el uso de probióticos es eficaz como profiláctico para disminuir una de las principales causas (NEC) de morbimortalidad en prematuros</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p>Ensayo Aleatorio Doble ciego Prospectivo</p> <p>Un estudio aleatorizado doble ciego sobre crecimiento y tolerancia alimentaria con Saccharomyces Boulardii, CNCMI- 745, en recién</p>	<p>El estudio demostró que S. Boulardii puede ser seguro administrado a neonatos prematuros porque ayuda a mejorar significativamente la tolerancia oral y ganancia de peso, Ya que el consumo S.Boullardii estimula la secreción de inmunoglobulina A y promueve la estabilidad de la micro biota mas no para evitar complicaciones por NEC.</p>	Alta	Fuerte	China

nacidos prematuros
alimentados con formula

<p>Estudio Clínico controlado y Aleatorizado</p> <p>Lactobacillus Reuteris DSM 17938 en la prevención de NEC, en Recién nacidos prematuros, estudio piloto de eficacia y seguridad.</p>	<p>Se concluye que el uso de probióticos Lactobacillus reuteri DSM 17938 es efectivo en recién nacidos menores de 1550gr, para prevenir las infecciones más frecuentes en pretérmino.</p>	Alta	Fuerte	México
<p>Revisión Sistemático retrospectivo</p> <p>Probióticos y Enterocolitis necrotizante del, prematuro: ¿Se utiliza Probiótico en NEC?, ¿sí o No? es la pregunta.</p>	<p>Se manifiesta que en los principales resultados de las 8 R.S, hay eficacia significativa para disminuir el NEC grave y sus complicaciones utilizando probióticos ,faltando pruebas que especifiquen los beneficios de los probióticos agrupando cepas.</p>	Alta	Fuerte	España.
<p>Revisión Sistemática Retrospectiva.</p> <p>Asociaciones de probióticos para la prevención de NEC y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1500 gramos.</p>	<p>Se concluye la eficacia del uso de probióticos en recién nacidos pre términos con menos de 1500 grs reduciendo la presencia de NEC y la mortalidad, se recomienda la combinación de dos probióticos (Lactobacillus Acidophilus con Bifidobacterium bifidum).</p>	Alta	Fuerte	España
<p>Sistemática Metaanálisis:</p> <p>Probióticos y sepsis tardía en prematuros : Un Metaanálisis</p>	<p>Se finaliza que la suplementación con probióticos debe considerarse como Método para descender las dos primeras infecciones más frecuentes en pretérmino.</p>	Alta	Fuerte	Chile
<p>R. SISTEMATICA DE ENSAYOS ALEATORIOS</p> <p>Probióticos para la prevención de la NEC en recién nacidos prematuros</p>	<p>Se descubrió que las preparaciones de probióticos que contienen Lactobacillus solos o en combinación con Bifidobacterium son efectivos; para disminuir NEC en recién nacidos prematuros aun faltando investigar las dosis, duración de la terapia y combinación de probióticos.</p>	Moderado	Débil	Arabia Saudita

<p>Revisión sistemática y Metaanalysis.</p> <p>Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros: revisión sistemática y meta – análisis</p>	<p>Se concluye que los Probióticos puede evitar el NEC en neonatos prematuros. A pesar de ello, no hay todavía suficientes datos sobre la cepa de probiótico específico para ser utilizado y sobre el efecto de los probióticos en poblaciones de alto riesgo (< de 1000 gr), antes de poder recomendar su uso.</p>	Alta	Fuerte	Italia
<p>Revisión sistemática y Meta Análisis</p> <p>Probióticos para prevenir la sepsis tardía en neonatos prematuros.</p>	<p>La consecuencia de la administración de probióticos profilácticos podría reducir significativamente la presencia de cualquier tipo sepsis (bacteriana y micótica) en neonatos prematuros de UCIN. La baja heterogeneidad, análisis de influencia, falta de sesgo de publicación y la consistencia de los resultados en la mayoría de los subgrupos agregaron solidez a los principales hallazgos y consistencia de resultados para su uso en pretérmino < de 1500 gr y no en neonatos con < de 1000 gr. También recomienda el estudio de la combinación de 3 o más especies de probióticos con leche exclusivamente humana, que repotencia su efecto beneficioso .</p>	Alta	Fuerte	China

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda sobre la eficacia de Probióticos en la Prevención de infecciones más frecuentes en el recién nacido prematuro fueron tomados de 10 artículos insertadas en las siguientes bases de datos electrónicos: *Cochrane Library, PubMed, Very Low Birth, Weight, Infant Premature / growth and development* y *Epistemonikos*.

Subsiguiente a la recopilación de evidencias científicas. De los 10 artículos, que equivalen al 100%, el 20% corresponden a España, 20% a China y el 10% respectivamente corresponde a México, Chile, Arabia Saudita, Australia, e Italia En cuanto a los diseños y tipos de estudios el 40% corresponde a meta-análisis, el 20% revisión sistemática, ensayo clínico 20% y Ensayo doble ciego 20%.

Susan E. (21) concluye que la sepsis del inicio tardío con frecuencia complica la prematuridad contribuyendo a la morbilidad y mortalidad. Los probióticos pueden aminorar la Enterocolitis necrotizante y la mortalidad en neonatos prematuros, con un efecto poco claro ante la sepsis de inicio tardío. Bernardo WM, (22), En los recién nacidos prematuros, el uso de los probióticos es eficaz como profiláctico para NEC y sus complicaciones.

Así mismo Bernardo WM, realizó una revisión de ensayos controlados sobre enterocolitis necrotizante y probióticos, teniendo como resultado ser eficaz como profilaxis en NEC y sus complicaciones.

Dicho estudio coincide con Lingfen (23) quien concluye que el uso de probióticos está cada vez más popular en neonatos prematuros ya que puede prevenir la NEC y sepsis aumentando la tolerancia de la alimentación. La suplementación profiláctica de *Sacharomyces boulardii* una dosis de 50 mg /kg dos veces al día mejora la ganancia de peso incrementa la tolerancia y no tienen efecto colateral en neonatos > de 30 semanas.

En el estudio de P. Hernández (24) fue un ensayo clínico controlado aleatorizado. Fueron elegibles recién nacidos con muy bajo peso al nacer y divididos en 2 grupos. El grupo A (grupo de estudio) recibió *Lactobacillus Reuteri* 5 gotas equivalente a 100 millones UFC diariamente, si eran recién nacidos con peso mayor de 1000 hasta 1500grs. En el caso de tratarse de recién nacidos con peso menor de 1000grs se les administraron 3 gotas de *Lactobacillus reuteri* (60 millones de UFC) diariamente. La administración de probióticos fue por 20 días de alimentación mixta en ambos grupos; por lo que al utilizar *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, se logra disminuir el riesgo de NEC.

Benjamín y otros, (26). El uso de probióticos no está establecido a nivel mundial; se ha demostrado la utilidad de los probióticos para prevenir la NEC grave en neonatos prematuros, y los datos apuntan a la combinación de *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Bifidum* como la más eficaz para la disminución de mortalidad por todas las causas.

Raó, SC (27) los resultados fueron también reveladores en el análisis de pre términos menores de 32 semanas o < de 1500 grs de peso, al utilizar *bifidobacterium* o *Lactobacillus* como rutina en la alimentación y al analizarse los estudios de probióticos con una sola cepa o múltiple. Mas no se logró efectos en la reducción de sepsis tardía en el sub grupo <28 semanas o 1000grs.

Los ensayos incluidos Alfaleh (28) En un meta análisis de los resultados de los ensayos en la administración enteral de probióticos disminuyo notoriamente la incidencia de NEC grave (estadio II o más) (riesgo relativo típico RR) 0,43, 0,65; IC del 95%: 0.52 a 0.81; 17 estudios, 5112 lactantes. Los ensayos incluidos no informaron infección sistémica con el organismo probióticos suplementario. Se descubrió que las preparaciones de probióticos que contienen lactobacillus solos o en combinación con Bifidobacterium son efectivos.

Del mismo modo en la investigación de Aceti (29) evidencia que los resultados del presente meta análisis confirman que la investigación sobre probióticos y NEC están en el camino correcto, pero también sugieren que hay varias preguntas sin respuestas que deben abordarse antes de cambiar radicalmente a la práctica clínica y el uso en poblaciones de más vulnerables (<1000 gr).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Según la revisión de las 10 evidencias científicas, sobre eficacia de Probióticos en la Prevención de infecciones más frecuentes en recién nacido prematuro fueron adquiridos mediante las siguientes bases de datos electronicas: *Cochrane Library, PubMed, Very Low Birth , Weight , Infant Premature / growth and development y Epistemonikos.*

Se concluyó que el 90 % de los 10 estudios científicos, se evidencia la eficacia del uso de probióticos en la prevención de infecciones más frecuentes en el recién nacido prematuro (sepsis temprana y enterocolitis), al mismo tiempo mejora la tolerancia oral, maduración intestinal e incrementa el peso del neonato pre termino. El 10% evidencia que no hay diferencia significativa, siendo necesario realizar más estudios adicionales para abordar combinación de cepas de probióticos, dosis y duración para no conllevar a conclusiones erróneas sobre todo en neonatos de muy bajo peso.

5.2 Recomendaciones

- Alentar a futuros estudios nacionales, que detallen la población o combinaciones de probióticos, más prometedoras y a las poblaciones más vulnerables permitiendo análisis prometedores y confirmativos.
- Capacitar a los profesionales de enfermería para el uso y conservación adecuada de probióticos
- Fomenta a elaborar guías clínicas a los profesionales de la salud, para una mejor atención integral incluyendo probióticos en el recién nacido pretérmino, así como el uso en forma rutinaria como medida de prevención durante la estancia hospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de las Salud. Lactante, recién nacido. [citado Jul. 2018]. Disponible desde: http://www.who.int/topics/infant_newborn/es/
2. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién. Revista mexicana de pediatría. Volumen 79, Núm. 1, enero-febrero 2012. [citado el 22 de junio del 2017]; pp 32-39. Disponible en: www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=35186
3. Anaya Prado R, et al. Sepsis neonatal temprana y factores asociados, PUBMED volumen 55 numero(3), 2016 [citado 7 junio del 2017], disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440985>
4. O Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. PUBMED, Pediatr Infect Dis J, volumen 28 numero 9, 2009 [citado 4 mayo del 2017], disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106760>

5. Sola A. Datos estadísticos vitales en Iberoamérica. Diferencias regionales y variabilidad inter centros. Descubriendo la Vida de un Recién Nacido Enfermo. Argentina: Ediciones Médicas; 2011. [citado el 12 de marzo del 2017]; pp. 1411-1418. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000400005
6. T Datos y estadísticas de la OMS, Datos y análisis para los Objetivos de Desarrollo Sostenible relativos a la salud, lactante; recién nacido; 2015
[citado en mayo 2017] [internet]disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/19-10-2017-7-000-newborns-die-every-day-despite-steady-decrease-in-under-five-mortality-new-report-says>
7. Gephart S. M, McGrath J, Effken J, Halpern M, Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. Riesgo de enterocolitis necrosante: estado de la ciencia. Adv Neonatal Care. 2012; 12:77–89. d[PMC free article] [PubMed][Cross Ref: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357630/>
8. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 50 (2010), pp. 85-91. [citado 22 de mayo 2017], disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
9. D. W. Thomas, F.R. Greer, et al. Probiotics and prebiotics in pediatrics,
Probióticos y prebióticos en pediatría. Comité de Nutrición de la Academia Estadounidense de Pediatría: PUBMED; Vol126 N° (6) 1217-31,2010[citado 25 de abril 2016] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115585>

10. García-Morales E, Angulo-Castellanos E, Carrillo-Ruvalcaba SA, López-Varela MG, et al, Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino, Revista médica MD. [internet], 2014; Guadalajara México, [citado el 3 de marzo del 2017]. 5(4):238-247pp. Disponible en:
www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2014/md144k.pdf
11. Rautava S, Potential uses of probiotics in the neonate. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. [seminario en internet] febrero 2007. [acceso el 22 de junio 2017];Volumen 12, número1, Pages 45-53.Disponible:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X06001016>
12. Upadhyay, Moudgal V. Probiotics: a review. [internet] Article in Journal of clinical outcomes management: JCOM 19(2):76- 2012; 19(2):76-84
[citado 3 de junio del 2017]. Disponible:
https://www.researchgate.net/publication/286328661_Probiotics_A_Review
13. Lee JS, Polin RA;Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis Semin Neonatol: PUBMED; 2003 Dec;8(6):449-59 Dic 2003 [citado 6 de junio 2017].Disponible en
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001117>
14. G Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, V ento M. Factores que influyen en la interacción inmune del tracto gastrointestinal y la micro biota en recién nacidos prematuros: PUBMED; Pediatr Res. Volumen77 N° (6): 726-31, 2015 Jun; 77 (6): 726-31.[citado 27 de agosto del 2017].Disponible:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760550>

15. Schwiertz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Desarrollo de la composición bacteriana intestinal en recién nacidos prematuros Hospitalizados en comparación con los alimentados con leche materna; PUBMED; *Pediatr Res.*2003, Volumen 54N° (3): 393-9; 54: 393 --- 9. [citado 12 de junio del 2017]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788986>
- 16.r Juan Jose Gasque – Gongora. Revisión y Actualización de Enterocolitis Necrotizante. *Revista mexicana de pediatría.* Aceptado: 15/10/2015 Vol.82, No 5.[citado 15 de julio 2017]. pg.175-185.Disponible en:
www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf
- 17.S Román Riechmann E, Álvarez Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría. *Nutrición Hospitalaria. Casos clínicos* [internet] Madrid ene.2013; [citado el 12 de junio 2017];vol.28 supl.1.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700010
18. Murguía–Peniche T, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachrt; S, Ding ZY, Neu J. Intestinal mucosa defense system, Parte 2: Probioticos y Prebioticos; *J Pediatr.* PUBMED; marzo 2013; [citado 20 de julio 2017]. 162 (Supl.3);Disponible en :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23445850>
19. Araujo Alonso M; INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS; *Medwave*; 2011 Nov; [citado 12 julio 2018]. Volumen11N° (11). Disponible en:
<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/mbe01/5220>

20. Aguayo JI, Flores-Pastor B- Soria-Aledo V; Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación [revista en internet]; Febrero 2014[citado el 16 de agosto del 2018] Vol. 92. Núm. 2. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-sistema-grade-clasificacion-calidad-evidencia-S0009739X13003394>.
21. Jacobs S E, Tobin JM. et al. Efectos de los probióticos en la sepsis de inicio tardío en recién nacidos muy prematuros: un ensayo controlado aleatorizado. Academia americana de Pediatría; 2013 noviembre; [citado 25 de julio 2018] volumen 132 / número 6. Disponible desde: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/11/12/peds.2013-1339>.
22. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sá FP, Rullo VE, Burns DA, Efectividad de los probióticos en la profilaxis de la Enterocolitis Necrotizante en Recién nacidos prematuros : Una Revisión Sistemática y Meta análisis , revista de Pediatría. [MEDLINE]. 2013 setiembre. [citado el 8 de setiembre del 2017]; 89(1): pp.18-24. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544806>
23. Lingfen Xu, Yun Wang, Yang Wang, Jianhua Fu, Mei Sun, Zhiqin Mao, Yvan Vandendplas, Un estudio aleatorizado doble ciego sobre crecimiento y la tolerancia alimentaria con *saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en recién nacidos prematuros alimentados con fórmula, Diario de Pediatría 2016 mayo 92 (3):pp. 296-301. Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755716000346?via%3Dihub>
24. Hernández Enríquez N P, Rosas Sumano A B, Monzoy Ventre M A, Galicia Flores Liliana. *Lactobacillus Reuteris* DSM 17938 en la prevención de Enterocolitis Necrosante en Recién nacidos

prematureros. Revista Mexicana de Pediatría .2015 Junio; 83(2):pp.37 - 43; Disponible en:

www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp162b.pdf

25. González De Dios J y González M M. Probióticos y Enterocolitis Necrotizante del Prematuro; ¿Se utiliza probióticos en el NEC? ¿sí o no?, está es la pregunta. Revista Nutrición Hospitalaria. 2013 enero;(6):pp 2115-2123.
26. Baucells B.J. et al. Asociaciones de Probióticos para la prevención de la Enterocolitis Necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1500 gr: Una revisión sistemática. Anales de Pediatría. [Elsevier] 2015 junio. [citado el 16 de abril del 2017]; 85(5):pp.247- 255. Disponible desde: <https://www.analesdepediatria.org/es-asociaciones-probiticos-previncin-enterocolitis-necrosante-articulo-S1695403315004002>
27. Rao SC, Athalye – Jape Gk, Deshpande GC, Simmer KN, Parole SK . Probiótico y sepsis Tardía en Prematuros: Un meta análisis, Revista Chilena de Infectología. 2016 abril; 33(2) pp.239. Disponible desde: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200016
28. Alfaleh K, Anabrees J. Probióticos para la prevención de Enterocolitis Necrotizante en Neonatos pre términos. Revisión Sistemática Chocrane data base. 2014 abril; 10(4) . Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723255>
29. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML. et al. Probióticos para la prevención de la enterocolitis Necrotizante en Recien nacidos Prematuros: Revisión Sistemática y Metaanálisis; Revista de Italiana de Pediatría; [internet] ;41(89). Noviembre 2015 [acceso febrero 2017] .Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644279/>

30. Guo – Q Zhang, Msc, Hua- Jian H, et al. Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates, A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. [Internet]2016 february , [citado 2 de enero del 2017], 95(8)
; Disponible desde :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778994/>