



***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad**

Nancy Patricia Hernández-Enríquez,^{1,*} Ana Beatriz Rosas-Sumano,²
María Alejandra Monzoy-Ventre,³ Liliana Galicia-Flores³

¹ Médico Especialista en Pediatría; ² Maestra en Ciencias, Médico Especialista en Pediatría; ³ Médico Subespecialista en Neonatología. Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso", Oaxaca, México.

RESUMEN

La enterocolitis necrosante es el desorden intestinal más común y serio que ocurre en recién nacidos, principalmente en prematuros con peso muy bajo al nacer (peso menor a 1,500 g con edad gestacional menor a 34 semanas de gestación). **Objetivo:** Evaluar la eficacia del uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* DMS 17938, para reducir la incidencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. **Pacientes y métodos:** Fue un ensayo clínico, controlado, aleatorizado. Fueron elegibles recién nacidos con muy bajo peso al nacer y divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo A (grupo de estudio) recibió *Lactobacillus reuteri* 5 gotas, equivalente a 100 millones de unidades formadoras de colonias (1×10^8 UFC) diariamente, si eran recién nacidos con peso mayor a 1,000 g hasta 1,500 g. En el caso de tratarse de recién nacidos con peso menor a 1,000 g les administraron 3 gotas de *Lactobacillus reuteri* (60 millones de UFC) diariamente. El grupo B (grupo control) no recibió probiótico. La administración del probiótico fue por 20 días, con alimentación mixta en ambos grupos. El diagnóstico y la clasificación de enterocolitis necrosante fueron realizados por tres neonatólogos, que conocían el grupo de asignación. **Resultados:** 106 pacientes fueron elegibles, 44 recién nacidos fueron ingresados al estudio. La

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis is the most common and serious intestinal disorder that occurs in newborns, mainly in preterm infants with very low birth weight (less than 1,500 g weight with gestational age of less than 34 weeks gestation). **Objective:** To evaluate the effectiveness of the use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* 17938 DMS, to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. **Patients and methods:** It was a clinical trial, controlled, randomized. There were selected infants with very low birth weight which were randomly divided into 2 groups. Group A (study group) received *Lactobacillus reuteri* 5 drops, equivalent to 100 million colony forming units (1×10^8 CFU) daily, whether they were newborns with weight greater than 1,000 to 1,500 g. In the case of newborns with weight less than 1,000 g them 3 drops were administered *Lactobacillus reuteri* (60 million CFU) daily. Group B (control group) received no probiotic. Probiotic administration was for 20 days, with mixed feed in both groups. The diagnosis and classification of necrotizing enterocolitis were made of three neonatologists, who knew the group allocation. **Results:** 106 patients were eligible, 44 newborns were admitted to the study. The incidence of suspected necrotizing enterocolitis (1 of 24 versus 10 of 20)

* **Correspondencia:** NPHE, nancy.enriquez@hotmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Hernández-Enríquez NP, Rosas-Sumano AB, Monzoy-Ventre MA, Galicia-Flores L. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. Rev Mex Pediatr 2015; 81(2):37-43.

[*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing necrotizing enterocolitis in preterm newborns. Pilot study of efficacy and safety]

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) es el desorden gastrointestinal grave, más común y serio que ocurre en el periodo neonatal.¹ La incidencia de ECN ha incrementado debido quizá por la mejoría en la sobrevivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) menores de 1,500 g.² El rango varía de 2 a 22%, llegando hasta

incidencia de sospecha de enterocolitis necrosante (1 de 24 frente a 10 de 20) fue significativamente menor en el grupo de estudio : OR 23.0 (IC95% 2.58 - 204.60) Con un número necesario a tratar de 11. **Conclusión:** La suplementación con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 es eficaz en la prevención de enterocolitis necrosante.

Palabras clave: Probiótico, prematuros, enterocolitis necrosante, *Lactobacillus reuteri*.

was significantly lower in the study group : OR 23.0 (95%CI 2.58 - 204.60). With a number needed to treat of 11. **Conclusion:** Supplementation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 is effective in preventing necrotizing enterocolitis.

Key words: Probiotics, premature infants, necrotizing enterocolitis, *Lactobacillus reuteri*.

un 30%.³⁻⁶ Se ha reportado una tasa de mortalidad del 35-50%, en recién nacidos con ECN que presentaron perforación,^{7,8} y casi el 100% en los niños con necrosis intestinal secundaria a ECN.^{9,10} Existen diversos métodos preventivos, como el uso de esteroides prenatales,¹¹ que han demostrado que su uso podría disminuir la incidencia de ECN: también la alimentación con leche humana, por incremento en la producción de IL 10, citocina antiinflamatoria, que actúa en el sitio del daño, así como sustancias inmunoprotectivas,¹² mejora de la actividad de la acetilhidrolasa del factor activador plaquetario, la cual es una enzima que destruye PAF (factor activador plaquetario), el cual es uno de los mediadores que se consideran importantes en la patogénesis de la ECN.¹³ Asimismo, se ha probado el empleo de antagonistas de los receptores del factor activador plaquetario¹⁴ y los probióticos.¹⁵ La administración de bacterias probióticas, ha sido propuesta como una vía de colonización intestinal de flora deseable, que cubre y cambia la permeabilidad de la mucosa intestinal, aumenta la respuesta de la IgA, incrementa la producción antiinflamatoria de citocinas y normalización de la microflora intestinal.^{2,15} Con esta alternativa se evitaría el crecimiento de patógenos, para colonizar el intestino con flora no patógena.¹⁶⁻¹⁸ Los probióticos producen otros compuestos como: ácido láctico, peróxido de hidrógeno, piroglutamato, ácidos grasos de cadena corta o bacteriocinas, que entre otros efectos disminuyen el pH del medio y actúan como agentes bactericidas o bacteriostáticos.¹⁸⁻²⁰ En el epitelio intestinal regulan la apoptosis, inducen genes efectores inmunomoduladores y citoprotectores, que disminuyen la señalización inflamatoria anormal, incluyendo señalización a través de generación de especies reactivas de oxígeno (ROS).²¹

Lactobacillus reuteri es originario del tracto gastrointestinal, cuerpo y antro del estómago, duodeno, e íleon. Suprime la producción de factor de necrosis tumoral en monocitos y macrófagos, activada por lipopolisacáridos. *L. reuteri* produce Reuterin, que es un

potente compuesto antipatogénico, capaz de inhibir un amplio espectro de microorganismos Gram positivos, Gram negativos, fungi y protozoa.²²

El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de *Lactobacillus reuteri* como preventivo de ECN en recién nacidos prematuros con peso muy bajo al nacer.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico controlado aleatorizado, que fue efectuado del mes de mayo del 2012 al mes de mayo del 2013, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" de Oaxaca, México. Fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital, el Comité de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Para el ingreso de cada paciente, se obtuvo el consentimiento informado del padre o tutor del recién nacido.

Fueron elegibles recién nacidos prematuros con una edad gestacional 34 SDG o menor, con peso menor o igual a 1,550 g, quienes empezaron a alimentarse enteralmente y sobrevivieron más allá de los primeros 10 días de vida.

Fueron descartados aquellos pacientes con cardiopatía congénita cianógena, con malformación gastrointestinal (onfalocele, gastrosquisis, atresia intestinal). Y aquellos quienes sus tutores no aceptaron ingresar al estudio.

Fueron eliminados los pacientes que fallecieron o que una vez iniciado el protocolo tuvieron complicaciones que impidieron continuar la vía oral.

Fue una asignación aleatoria simple, la cual se mantuvo oculta mediante sobres cerrados secuencialmente numerados, distribuidos en un grupo control y un grupo de estudio, durante los primeros 10 días de vida si las condiciones abdominales eran óptimas.

Se realizó un cálculo muestral para población finita considerando que al año ingresan en la UCIN 110 recién nacidos menores o igual a 34 SDG resultando una "n" de 44 pacientes.

El grupo de estudio recibió *Lactobacillus reuteri* (grupo A). El grupo control (grupo B), se manejó sin probióticos administrando cinco gotas de agua estéril en caso de recién nacidos de muy bajo peso al nacer; en el caso de tratarse de recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer se administraron tres gotas de agua estéril por la sonda orogástrica una vez al día. En el grupo A, la dosis de *Lactobacillus reuteri* fue de cinco gotas equivalente a 100 millones de unidades formadoras de colonias (1×10^8 UFC) una vez al día, si eran recién nacidos de muy bajo peso al nacer; en el caso de tratarse de recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer se administraron tres gotas de *Lactobacillus reuteri* (60 millones de UFC).

Lactobacillus reuteri se mantuvo en refrigeración a una temperatura entre 4 y 8 grados Celsius y se administró durante 20 días a través de la sonda de alimentación orogástrica mezclados a la fórmula o leche materna.

La alimentación tuvo que ser mixta (leche materna más fórmula para prematuros), en los dos grupos, ya que no contamos con banco de leche, imposibilitando el uso exclusivo de leche materna. Los probióticos fueron agregados a la leche, por parte del personal de enfermería a cargo de los recién nacidos. El grupo control fue alimentado con alimentación mixta, sin la adición de probióticos.

La alimentación se inició dentro de los primeros 10 días de vida, cuando el niño tenía signos vitales estables, con peristalsis activa, sin distensión abdominal y sin secreción biliar o sangre drenando por la sonda orogástrica. Se siguió un estricto protocolo de alimentación en todos los niños del estudio. La alimentación se inició con la técnica de estimulación enteral mínima, a dosis de 12 mL/kg/día se incrementó, hasta alcanzar los requerimientos para la edad. La cantidad de alimentación se fue aumentando lentamente si era tolerado, con no más de un incremento de 20 mL/kg por día. La alimentación se detuvo cuando hubo signos de intolerancia a la alimentación (definido como la presencia de aspirado gástrico en la sonda orogástrica de más de la mitad de la cantidad de leche que se administró en la toma anterior, o con distensión abdominal). Todos los bebés recibieron nutrición parenteral total, hasta que se suministró la alimentación por vía oral a 100 mL por kilo o más. Se vigiló al grupo de estudio durante el periodo de administración de probióticos, anotando cualquier evento adverso o complicación que se presentara. La ECN se estadificó por tres neonatólogos, de acuerdo con la Clasificación de Bell Modificada. El análisis estadístico se realizó con el Programa SPSS

20 para Windows; se utilizó análisis univariado, con porcentajes en las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media, intervalos de confianza y desviación estándar) en las cuantitativas. Y análisis bivariado: en el análisis de asociación se efectuó, tablas de contingencia para obtener OR; χ^2 para comparación de proporciones. Comparación de medias con t de Student para muestras independientes; se obtuvo el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza al 95% al comparar la presencia de enterocolitis necrotizante en el grupo de estudio y el grupo control. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas niveles de p menores de 0.05.

RESULTADOS

No hubo diferencias en las características clínicas maternas en el grupo de estudio y el grupo control (*Cuadro 1*). Tampoco existieron diferencias en las características clínicas y demográficas de los recién nacidos entre los dos grupos. Sólo un paciente tuvo asfisia perinatal y no desarrolló ECN (*Cuadro 2*).

Se efectuó una tabla de contingencia (*Cuadro 3*) para determinar el riesgo de desarrollar enterocolitis si no se recibían probióticos, resultando un riesgo 23 veces mayor ECN en caso de no recibir probióticos (OR 23 IC 95%: 2.58-204.60), $p = 0.0001$.

El riesgo de desarrollar enterocolitis confirmada (a partir del estadio II), fue siete veces mayor, en caso de no recibir probióticos (OR 7.66 IC 95% 0.81-72.26) $p = 0.045$ (*Cuadro 3*). Y un NNT (número necesario a tratar) de 11.

Al comparar el tiempo en días en que alcanzaron la alimentación óptima, al aplicar la t de Student,

Cuadro 1. Características clínicas maternas.

Características	Grupo de estudio n = 24	Grupo control n = 20	p
**RPM (días)	12	6	NS
Corioamnionitis materna	4	2	NS
Esteroides antenatales	10	6	NS
Cesárea	18	14	NS

Ninguna de las diferencias son estadísticamente significativas. ($p > 0.05$)

Las variables son la media \pm DE.

NS = No significativo.

** Ruptura prematura de membranas.

Cuadro 2. Variables clínicas y demográficas en los niños estudiados.

Características	Grupo de estudio n = 24	Grupo control n = 20	Significancia
Sexo Masculino	13	9	NS
Femenino	11	11	
Peso al nacimiento (media y DE)	1266.4 ± 233.83*	1325.5 ± 197.87*	NS
Edad gestacional (semanas)	31.2 ± 2.39*	31.7 ± 2.47*	NS
Tiempo en días alimentación óptima	23.5 ± 12.6*	28.15 ± 14.57*	NS
Edad al iniciar el estudio (días)	7 ± 3*	6 ± 4*	NS
Días de NPT**	15.83 ± 13.7*	16.2 ± 16*	NS
Catéter AU***	10	10	NS
Catéter VU****	12	9	NS
Ventilación mandatoria intermitente	2	4	NS
Broncodisplasia broncopulmonar	2	2	NS
Presencia de sepsis	19	21	NS
Hiperglicemia	4	6	NS
Días de EIH*****	39.33 ± 22.81*	50.6 ± 25.4*	NS
Hipoglicemia	0	2	NS
Acidosis metabólica severa	3	1	NS
HIV*****	0	2	NS
Hiperbilirrubinemia	23	19	NS
Colestasis	0	2	NS
Asfixia	1	0	NS
Ranitidina†	0.58 ± 2.06*	1.35 ± 3.54*	NS [‡]
Omeprazol†	1.58 ± 4.8*	2.4 ± 6.1*	NS
Aminofilina†	1.88 ± 4.66*	4.30 ± 7.08*	NS
Teofilina†	1.5 ± 3.8*	2.75 ± 8.6*	NS
Noradrenalina†	0.71 ± 2.25*	1.05 ± 2.64*	NS
Dopamina†	0.42 ± 1.21*	0.55 ± 1.66*	NS
Dobutamina†	0	0.2 ± 0.610*	NS

* Ninguna de las diferencias son estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Las variables son la media ± DE. ** NPT = Nutrición parenteral total. *** AU = Arterial umbilical. **** VU = Venoso umbilical. ***** EIH = Estancia intrahospitalaria. ***** HIV = hemorragia intraventricular. † Días de uso. ‡ Prueba de rangos U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica para variables sin distribución normal.

resultó en los pacientes que recibieron probióticos 23 días versus 5 el grupo control 28 días, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 2).

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 cinco pacientes que no desarrollaron sepsis, cuatro habían recibido probióticos OR 1, $p = 0.37$ (Cuadro 3).

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, al aplicar el análisis con la t de Student, resultó que la media en número de días, en el grupo de estudio fue de 39.3 y en el grupo control fue de 50.6. No fue estadísticamente significativo (Cuadro 2).

Al analizar la administración de antibióticos en los pacientes, se observó que el grupo de estudio, se mantuvo más días con el esquema inicial (ampicilina más amikacina) a diferencia del grupo de estudio, en el que se administraron varios esquemas y de mayor espectro (Cuadro 4).

En cuanto al reporte de los hemocultivos, efectuados a los pacientes de este estudio, no se reportó crecimiento de *Lactobacillus reuteri*.

DISCUSIÓN

Nosotros determinamos la incidencia real de ECN en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del

Cuadro 3. Presencia de ECN y sepsis en los niños del estudio.

	Grupo control	Grupo de estudio	Significancia	*OR	**IC al 95%
ECN (estadio I-III b)	10	1	0.0001	23	2.58-204.60
ECN confirmada	5	1	0.045	7.66	0.813-72.26
Sepsis	19	21	0.37	2.71	0.260-28.36

* OR = Odds ratio. ** IC = Intervalo de confianza.

Cuadro 4. Diversos esquemas antibióticos utilizados en los niños del estudio.

Esquemas antibióticos usados	Grupo control (días administración)	Grupo de estudio (días administración)	p
Ampicilina-amikacina	3 ± 3.3	4.8 ± 3.0*	0.05
Cefotaxima-dicloxa	4.85 ± 4.0	3.67 ± 4.23	NS
Cefotaxima-vanco	0	0.7 ± 2.3	NS
Vancomicina	1.1 ± 2.7	1.7 ± 3.7	NS
Cefepime	0.6 ± 2.4	0.08 ± 0.40	NS
Cefepime vancomicina	1.9 ± 3.3	1.4 ± 3.4	NS
Meropenem	2.1 ± 6.5	2.4 ± 6.5	NS

* El esquema ampicilina-amikacina en el grupo de estudio duró por más días.

Hospital Civil “Dr. Aurelio Valdivieso”, en el periodo de un año (mayo del 2012-mayo del 2013), siendo de 5.6%, en la población vulnerable (menores de 1,500 g) la cual estuvo constituida por 106 recién nacidos menores a 1,500 g;²³ de estos 106 pacientes 62 fueron excluidos; 3 de ellos sus tutores no aceptaron ingresar al estudio, un paciente le fue diagnosticada cardiopatía congénita cianógena con repercusión hemodinámica y los 58 pacientes restantes no fueron incluidos porque sus condiciones eran muy graves, fueron incluidos 44 pacientes y si tomamos en cuenta únicamente a los participantes en nuestro estudio la incidencia de ECN fue mayor (13.6%). Esta cifra es elevada, pero si

se compara con la incidencia de lo reportado en otros hospitales del país como el nuestro, los resultados son muy similares,²⁴ pero concuerda con la reportada en otros sitios.^{2,3} En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) la incidencia de ECN reportada en el periodo comprendido del año 2000 al año 2005 es del 0.2%; sin embargo, en esta estimación contemplan el total de recién nacidos vivos sin hacer discriminación en cuanto a la edad gestacional.²⁵ Por lo que si tomamos en cuenta el total de recién nacidos vivos en nuestro hospital la incidencia de ECN es de 0.3%.

Numerosos estudios han demostrado una reducción de la tasa de ECN, con el uso de probióticos,^{8,26-35} reportando una reducción de ECN hasta del 30%.

Al utilizar de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, pudimos disminuir el riesgo de ECN (sospecha y confirmada) en el grupo de estudio, hasta 23 veces más, que en el grupo control. Este resultado es más alentador a los de otros estudios, por ejemplo a la revisión sistemática del año 2010,²⁹ en donde los pacientes quienes recibieron probióticos, versus el grupo control, tuvieron menor riesgo de desarrollar ECN establecida, (estadio II o mayor) RR: 0.35 [intervalo de confianza (IC) al 95%: 0.23-0.55]; $p < 0.00001$, nuestro intervalo de confianza resultó más amplio y esto quizá debido a nuestra muestra más pequeña (*Cuadro 3*).

Se reportó, en un estudio que se necesitó tratar ocho bebés para evitar un caso de ECN (NNT), administrando *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 a dosis de 100,000 UFC diariamente³⁴ muy similar al resultado de nuestro estudio, en el que resultó un NNT de 9.

En diversos estudios,²⁶⁻³⁵ no ha habido diferencias en la tasa de sepsis nosocomial con el uso de probióticos, al igual que los resultados de nuestro estudio ([OR]: 2.71, [IC 95% 0.26-28.36]; $p = 0.37$) (*Cuadro 3*).

Al revisar en nuestro estudio el tiempo de administración de antibióticos, al aplicar la comparación de medias usando t de Student, se observó que el grupo de estudio mantuvo más días el esquema inicial (ampicilina más amikacina), a diferencia del grupo de control, en el que se administraron varios esquemas antimicrobianos y de mayor espectro, lo cual puede ser un factor de confusión al interpretar los resultados de este estudio (*Cuadro 4*).

Se ha demostrado un tiempo más corto en alcanzar alimentación óptima, con la suplementación con probióticos.^{29,36,37} En nuestro estudio, encontramos una diferencia en cuanto al tiempo en alcanzar la alimentación óptima, en el grupo de estudio (grupo de estudio 22 días versus 28 días del grupo control); sin embargo, no fue estadísticamente significativo (*Cuadro 2*).

También han comprobado que el uso de probióticos, en recién nacidos prematuros, son efectivos para disminuir el número en días de estancia intrahospitalaria,³⁷ ya que al haber una adecuada tolerancia a la vía oral se traduce en menor tiempo de estancia intrahospitalaria. En nuestro estudio estos datos no fueron estadísticamente significativos (grupo de estudio 39 días versus grupo control 50 días) (*Cuadro 2*).

De todos los pacientes que desarrollaron sepsis en el grupo de estudio, en ninguno se hemocultivó *Lactobacillus reuteri*.

CONCLUSIÓN

Desde el 2008 el Grupo Cochrane recomienda utilizar en forma rutinaria los probióticos en recién nacidos mayores de 1,000 g como tratamiento preventivo para ECN.³⁵

De acuerdo con los resultados obtenidos, el riesgo de que los pacientes que no recibieron probióticos desarrollaran ECN fue siete veces mayor que los recién nacidos a los que se les administró *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, sin que ningún paciente presentara sepsis por este lactobacilo.

Se concluye que el *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 fue efectivo para prevenir enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 1,550 gramos.

REFERENCIAS

- Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care*. 2003; 3(3): 107-120.
- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatal*. 2003; 8: 449-459.
- Caplan MS, Jilling T. New concept in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13(2): 111-115.
- Caplan MS. Update on necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr*. 2003; 29: 348-353.
- Caplan MS, Jilling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: posible role of probiotic supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30(Suppl 2): 18-22.
- Forero JG, Vera LM. Efectividad del uso de un prebiótico multi-especie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino: MedUNAB [series en Internet]. 2005 mayo: 5: 5-10. Disponible en: <http://editorial.unab.edu.co/revistas/medunab>
- Henry MC, Moss RL. Current in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*. 2004; 28: 221-233.
- Dimmitt RA, Moss L. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *Neo Reviews*. 2001; 2: 110-116.
- Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol*. 2004; 31: 157-167.
- Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly D et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg*. 2001; 233(6): 835-842.
- Bauer CR, Morrison JC, Poole WK et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics*. 1984; 73: 682-688.
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-1523.
- Caplan MS, Lickerman M, Adiler L et al. The role of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 1997; 42: 779-783.
- Ewer AK. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*. 2002; 91(437): 2-5.
- Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2002; 6: 6-23.
- Macedo MG. Probióticos y recién nacido: una fórmula para el futuro. *Nutrición Clínica*. 2003; 6: 419-433.
- Lorente BF, Serra JD. Alimentos funcionales: probiótico. *Acta Pediátrica Española*. 2001; 59: 150-155.
- Rautava S. Potential uses of probiotics in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12(1): 45-53.
- Koester WT, Polanco I. Gastrointestinal microbiota and some children diseases: a review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012; Article ID 676585: 12.
- Upadhyay N, Moudgal V. Probiotics: a review. *JCOM*. 2012; 19(2): 76-84.
- Patel RM, Lin PW. Developmental biology of gut-probiotic interaction. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 186-195.
- Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 35. doi:10.1186/1471-2180-9-35.
- Sistema automático de egresos hospitalarios. Egresos obstétricos según datos del producto y peso al nacer. Hospital general Dr. Aurelio Valdivieso. 2011. Área de estadística.
- Miranda BI, Ochoa CEC, Rodríguez BI. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González desde el 1 de agosto del 2005 hasta el 31 de julio del 2006. *Medicina Universitaria*. 2007; 9(34): 13-19.
- Sistema automático de egresos hospitalarios en el periodo comprendido del 2000 al 2005. En el Instituto Nacional de Perinatología. Tomado de los archivos de bioestadística.
- Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine probiotic use in very preterm infants: retrospective comparison of two cohorts. *Am J Perinatol*. 2012; 30(1): 41-46.
- Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2009; 2: S2-S6.
- Deshpande G, Rao S, Patole S. *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birth weight: a systematic review of randomised controlled trials*. In Year book of Pediatrics. Volume Chapter 14. Edited by: Newborn Stockman JA III. Elsevier Mosby; 2009: pp. 441-443.
- Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010; 125: 921-930.
- Cuello GCA, González DJ. En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante. *Evid Pediatr*. 2011; 7: 58.
- Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, Lehtonen L. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of *Lactobacillus GG*. *Acta Paediatr*. 2010; 99: 1135-1138.
- Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus GG* probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(9): 1327-1328.
- Deshpande GC, Rao SC, Kell AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med*. 2011; 9: 92.
- Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer JE Jr. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DMS 17938, use on rates of necro-

- tizing enterocolitis in neonates with birth weight < 1,000 grams : a sequential analysis. *BMC Pediatrics*. 2012; 12: 142.
35. Alfaleh K, Anabress J, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3):CD005496.
36. Indrio F, Riezzo G, Raimond F, Bisceglia M, Cavallo L et al. *The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns*. In: Fanaroff AA, Benitz W, Neu J, Papille L. The year book of neonatal and perinatal medicine gastroenterology and nutrition. Volume Chapter 14. Elsevier Mosby; 2009: pp. 138-139.
37. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodríguez VA, Rondon MA, Bastidas JÁ. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 130(5): 1113-1120.