

Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino

Jaime Forero-Gómez, MD [†] *

Lina María Vera-Cala, MD MSc [†] §

Resumen

Objetivos: Evaluar la eficacia de un probiótico en reducir la incidencia y severidad de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. **Metodología.** Ensayo clínico controlado en prematuros < 1.500 gr alimentados con leche artificial desde el primer día de vida. Se administró una dosis diaria de 1 gr de probiótico multiespecie, previo al inicio de alimentación en forma convencional con leche artificial hasta el egreso de cuidado intensivo; el grupo control recibió con la misma frecuencia una dosis de placebo con los diluyentes del preparado evaluado. Los evaluadores no conocían si el prematuro recibió el preparado o placebo. La variable de salida fue la presencia de enterocolitis necrotizante (estadio II o mayor). **Resultados:** En 15 meses se atendieron 378 recién nacidos, 79 < 1.500 gramos; en 39 no se pudo administrar leche materna, los cuales se asignaron al azar a uno u otro grupo. Las variables clínicas y demográficas de ambos grupos fueron similares. La incidencia de enterocolitis necrotizante fue menor en el grupo del probiótico que en el control (1 de 19 vs 7 de 20). En los hemocultivos positivos realizados a los niños no se encontró crecimiento de gérmenes constituyentes del probiótico. **Conclusión:** El probiótico multiespecie administrado en forma enteral desde el primer día de vida a prematuros de menos de 1.500 gramos y que no pueden recibir leche materna, reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante. [Forero J, Vera-Cala LM. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. *MedUNAB* 2005; 8(1): 5 -10].

Palabras clave: Prematuros, Enterocolitis necrotizante, Probióticos multiespecie, Sepsis, Recién nacidos

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un problema grave que afecta en especial a los recién nacidos prematuros (RNP) de muy bajo peso al nacer, con una incidencia que varía del 2.5 al 30%.¹ La patogénesis de ECN es desconocida pero entre los mayores factores predisponentes se mencionan prematuridad, asfisia e isquemia neonatal, colonización por bacterias patógenas y alimentación con fórmulas artificiales.^{2, 3} Las complicaciones y tasas de mortalidad varían según la unidad o país; sin embargo, la incidencia es mayor en países en vía de desarrollo.^{2, 3}

Con nuevas tecnologías y técnicas quirúrgicas la mortalidad ha disminuido en forma notoria. En forma reciente se han diseñado nuevos protocolos buscando su prevención: corticoides prenatales,^{4, 5} inicio de alimentación en forma temprana,⁶ alimentación exclusiva con leche materna⁷ y el uso de probióticos.⁸⁻¹² Otras tecnologías, como aumentar la actividad de la acetilhidrolasa del factor activador plaquetario o el uso de antagonistas del factor activador plaquetario no han sido evaluadas extensamente y son de difícil acceso en países en vías de desarrollo.^{1, 3, 4}

Hay diversos estudios en los que se utilizó *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* para prevenir la incidencia de enterocolitis con resultados benéficos. Sin embargo, la dosis, duración, seguridad y eficacia permanece en controversia.^{2, 8, 10, 11, 13} Tampoco existen en la literatura estudios en los que utilicen probióticos multiespecie.

La hipótesis del presente estudio es que la administración por vía oral de un preparado probiótico multiespecie desde el primer día de vida en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 grs) puede reducir la incidencia y severidad de la enterocolitis necrotizante.

[†] Clínica Chicamocha, Bucaramanga, Colombia.

* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

§ Profesor Asistente, Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Dr Forero, Carrera 28 # 40-30, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jforerogomez@gmail.com

Artículo recibido: 11 de marzo de 2005; aceptado: abril 18 de 2005.

Métodos

Desde el 1° de mayo de 2003 al 30 de septiembre de 2004 se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y comparativo en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la Clínica Chicamocha de Bucaramanga, Colombia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. En ningún momento el laboratorio productor del medicamento intervino en la realización del estudio.

Eran elegibles todos los prematuros menores de 1.500 gramos ingresados a la unidad que no podían recibir leche materna pero que estuvieran estables, con signos vitales normales, sin alteraciones en el abdomen y con presencia de ruidos intestinales, ni ninguna otra manifestación de patología intestinal. La presencia de catéteres umbilicales no fue contraindicación para el inicio de la alimentación.

Se estimó un tamaño de muestra de 58 pacientes en cada grupo y se determinó, teniendo en cuenta poder del 80%, probabilidad de error tipo I de 5%, razón expuestos/no expuestos al probiótico de 1:1, e incidencia esperada de ECN de 25% en RNP alimentados con leche de fórmula y de 5% en RNP alimentados con leche de fórmula y que recibieron el probiótico.²⁰ Teniendo en cuenta la controversia existente sobre el uso de los probióticos y la vulnerabilidad del tipo de pacientes incluidos, se decidió hacer un análisis interino cuando se hubiera recolectado una tercera parte de los pacientes (39 pacientes) y otro cuando se completaran las dos terceras partes de los pacientes (78 pacientes).

Después de obtenido el consentimiento escrito de los padres, los RNP fueron asignados al azar a dos grupos: estudio y control. El grupo de estudio recibió una dosis de 1 gr del probiótico multiespecie (VSL #3, Laboratorios Tecnoquímicas -Cali, Colombia- y Centro Sperimentale del Latte -Milán, Italia-) disuelto en 4 mL de agua destilada, dosis que se administró el primer día de vida pero después de las primeras 6 a 8 horas de nacido, a través de una sonda nasogástrica, en bolos de 1 mL cada hora. El probiótico se mantuvo refrigerado a 4-8 °C según instrucciones del fabricante, y se mezcla con agua destilada minutos antes de su administración. El grupo control recibió 4 mL de agua destilada. Tanto los pacientes del grupo de estudio como de control recibieron esta dosis diariamente hasta el egreso de la UCIN.

Después de 2 a 4 horas de administrada la primera dosis del medicamento o placebo, se inició alimentación con leche industrializada a razón de 1 mL cada 3 horas, cantidad que se incrementa día a día de acuerdo con la tolerancia, hasta alcanzar las calorías necesarias que le permiten un aumento adecuado de peso para la edad gestacional. En todo RNP menor de 1200 gramos se inicia soporte nutricional parenteral en las primeras 24 horas de vida, la cual se mantiene hasta que se alcanza por vía oral el 60% de las calorías necesarias para la edad y peso.

En todos los pacientes se siguió un protocolo estricto de cuidado con manipulación e invasividad mínima, uso de catéter percutáneo, retiro precoz de catéteres umbilicales, retiro temprano de ventilación mecánica y extubación, uso de CPAP y aplicación profiláctica de surfactante pulmonar en menores de 1.000 grs, así como dosis adicionales en caso que se encontraran signos de insuficiencia respiratoria progresiva que requiriera intubación traqueal, FiO₂ mayor a 40% y con cambios radiográficos compatibles con enfermedad de membrana hialina.

En forma profiláctica para sepsis y, de acuerdo a los gérmenes predominantes en el servicio (*K. pneumoniae* y *E. coli* no productoras de beta lactamasas de espectro extendido) se usó ampicilina más amikacina (en sepsis temprana) u oxacilina más meropenem o piperacilina/tazobactam (sepsis tardía);¹⁴ si se aísla algún germen se trata según el antibiograma. En RNP con peso inferior a 1.200 grs, y que reciben antibióticos de amplio espectro, se adiciona fluconazol.^{14, 15}

El objetivo primario del estudio fue observar la incidencia de enterocolitis necrotizante (estadío II o mayor). La alimentación enteral fue suspendida si aparecía algún signo de patología intestinal, como rechazo a la vía oral, vómito, distensión abdominal, o presencia de sangre en sonda orogástrica o materia fecal. La presencia y severidad de ECN se clasificó según los criterios de Bell modificados.^{16,17} El diagnóstico y clasificación de la ECN fue realizado por dos pediatras quienes no conocían a qué grupo había sido asignado cada recién nacido.

Las variables clínicas y demográficas de cada recién nacido se registró en un formato diseñado *ex profeso* para la investigación. Se usaron las siguientes definiciones:

- Corticoide prenatal: la madre que recibe dos dosis de dexametasona o betametasona 24 horas antes o igual al momento del nacimiento; Prematuro pequeño para la edad gestacional es el recién nacido con peso al nacimiento mayor o igual a 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional.
- Ruptura prematura de membranas es la ruptura de las membranas mayor a 18 horas antes del nacimiento. Corioamnionitis fue definida como la presencia de fiebre, líquido amniótico fétido o purulento, leucograma en la madre con leucocitosis y desviación a la izquierda.
- Asfixia: A) pH menor a 7.0 en cordón umbilical. B) Apgar menor a 3 a los 5 minutos. C) manifestaciones neurológicas que incluyen: hipotonía, convulsión o manifestaciones de encefalopatía según publicaciones existentes.¹⁸ D) presencia de disfunción orgánica múltiple.¹⁹
- Sepsis: presencia de signos clínicos de sepsis o hemocultivo positivo.¹⁵

Se realizó un análisis univariado para describir cada una de las variables del estudio utilizando medidas de tendencia central. Se evaluó la efectividad de la administración de probióticos analizando las diferencias encontradas en

la incidencia de ECN entre los dos grupos de RNP, entre las cuales se encuentra la diferencia absoluta y relativa de riesgo, y el número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un caso de ECN, incluyendo sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Los resultados obtenidos se ajustaron, en un análisis multivariado, por todas las posibles variables de confusión que estaban presentes. Se sistematizó la información en una base de datos realizada en Microsoft Excel 2000 y los datos se analizaron con el programa Stata 8.0.

Resultados

En el lapso de 15 meses ingresaron 378 recién nacidos, 117 prematuros; de estos, 79 fueron prematuros de menos de 1.500 grs. En 39 de ellos, y por contraindicación materna, fue imposible iniciar vía oral con leche materna y son objeto del presente estudio, 19 que recibieron el probiótico y 20 agua destilada. Ningún paciente recibió diferente intervención a la que fue asignado inicialmente. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de la madre así como algunas variables del recién nacido, sin encontrar diferencias estadísticas entre los dos grupos estudiados. La tabla 2 muestra las características clínicas de los recién nacidos objeto del estudio.

Entre los 20 recién nacidos del grupo control se documentaron siete casos de ECN (incidencia: 35.0%, IC 95% 15.4-59.2). Entre los 19 recién nacidos que recibieron probiótico se presentó un caso de ECN en un prematuro de 632 gramos (incidencia: 5.3%, IC 95% 0.1- 26.0) de estos niños. El riesgo de ECN en el grupo del probiótico fue 0.15

(IC 95% 0.02 – 1.11) el del grupo control ($p = 0.044$). La reducción absoluta del riesgo dada por el uso del probiótico fue del 29.7%, con un número de pacientes necesario a tratar para prevenir un caso de ECN de 4.

En el análisis multivariado no se encontró asociación estadística con ninguna otra variable diferente a la intervención ni se modificó sustancialmente el estimado de la asociación entre el uso de probiótico y el desarrollo de ECN. En los niños con sepsis tardía y hemocultivo positivo no se encontraron gérmenes constituyentes del probiótico. Dado el riesgo que significa para los RNP el sufrir ECN, se decidió suspender el trabajo en esta fase y no continuar con la administración del placebo.

Discusión

Este estudio muestra que la administración de un probiótico multiespecie reduce la incidencia de ECN entre RNP. De acuerdo con los resultados, el riesgo de presentar ECN en los niños se puede reducir en un 85% con el uso de esta preparación. Aunque no fue el objeto del estudio se analizó la presencia de sepsis tardía y fue reducida en un 62% en los niños que recibieron el probiótico (tabla 2). Estos resultados no pueden ser explicados por sesgo de confusión porque se realizó un análisis multivariado en el que no se encontró que el efecto se debiera a la presencia de otras variables. Tampoco es probable la existencia de sesgo de selección porque se incluyeron todos los recién nacidos que cumplían con los criterios de inclusión al estudio y no hubo pérdidas al seguimiento, ya que éste se hizo durante el tiempo en el que los pacientes estuvieron

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la madre y el recién nacido

Característica	Grupo control (n = 20)	Grupo tratamiento (n = 19)	Valor p
Ruptura prematura de membrana	11 (55%)	14 (73.7%)	0.564
Pre-eclampsia	3 (15%)	2 (10.5%)	0.589
Cesárea	13 (65%)	16 (84.2%)	0.408
Corioamnionitis	4 (20%)	3 (15.8%)	0.622
Antibiótico materno	7 (35%)	8 (42.2%)	0.648
Corticoide prenatal	14 (70%)	13 (68.4%)	0.915
Apgar			
≤ 3	3 (15%)	2 (10.5%)	0.849
4-6	4 (20%)	4 (21.5%)	
≥ 7	12 (60%)	14 (73.7%)	
Sexo masculino	9 (45%)	10 (52.6%)	0.869
Nació en la misma institución	14 (70%)	13 (68.4%)	0.915
Edad gestacional en semanas*	30.3	29.5	0.312
Peso en gramos*	1120	1077	0.567
Asfixia	3 (15%)	2 (10.5%)	0.589

*Promedio

Tabla 2. Características clínicas de los recién nacidos pretérmino según intervención

Característica	Grupo tratamiento (n = 19)	Grupo control (n = 20)	Valor p
Cateter arteria umbilical (días)*	12	10	0.408
Cateter venoso umbilical	14 (73.6%)	12 (60.0%)	0.365
Alimentación al 1 día (mL/Kgd-día)*	2.5 (promedio)	1.65 (promedio)	0.004
Alimentación al 5 día (mL/Kg-día)*	16.2 (promedio)	11.8 (promedio)	0.038
Alimentación al 10 día (mL/Kg-día)*	26.7 (promedio)	19.7 (promedio)	0.033
Alimentación parenteral (días)*	10 (50.0%)	12 (60.0%)	0.408
Uso de oxígeno(días)*	14	16	0.639
Uso de surfactante	11 (57.8%)	11 (55.0%)	0.855
Ventilación mecánica (días)*	12	11	0.894
Dopamina	7 (36.8%)	9 (45.0%)	0.605
Antibiótico			
Ninguno	5 (26.3%)	10 (50.0%)	
Esquema 1**	5 (26.3%)	5 (25.0%)	0.054
Esquema 2**	6 (31.5%)	0 (-)	
Esquema 1 y 2**	4 (21.0%)	4 (20.0%)	
Muerte	0 (-)	3 (15.0%)	0.079
Sepsis temprana	9 (47.3%)	9 (45.0%)	0.882
Sepsis tardía	4 (21.0%)	11 (55.0%)	0.029
Neumonía	6 (31.5%)	5 (25.0%)	0.798
Estancia (días)*	15.2	22.8	0.005

*Promedio

** Para sepsis temprana se utilizó ampicilina y amikacina; para sepsis tardía oxacilina y meropenem u oxacilina y piperacilina/tazobactam.

hospitalizados. La ocurrencia de sesgo de clasificación también es improbable debido a que la evaluación se hizo en forma enmascarada.

En estudios previos muchas variables se han asociado a la aparición de ECN: tipo de parto, necesidad de ventilación mecánica, uso de glucocorticoides o indometacina, presencia de catéteres umbilicales y Apgar bajo los 5 minutos. Las variables anteriores no presentaron diferencia estadística significativa entre los dos grupos de estudio. Solamente el estudio presentado por Lin y cols²¹ muestra que el peso del recién nacido estaba asociado con la presencia de ECN.

La flora bacteriana intestinal es un factor importante de las defensas del niño contra infecciones bacterianas. El intestino es estéril al nacimiento y la microflora se adquiere al momento del parto y días subsiguientes. La colonización inicial genera un microambiente anaeróbico que permite el crecimiento de anaerobios estrictos. La diferencia de gérmenes posteriores depende de diversos factores siendo uno de los más importantes la dieta recibida por el recién nacido.^{7, 22}

El intestino tiene un balance delicado entre los componentes de la flora intestinal. Unas bacterias son consideradas benéficas (bifidobacterias y lactobacilos), otras benignas (ciertas enterobacterias, metanógenas y especies sacaro-

líticas de *Clostridium* y *Bacteroides*) y otras suprimen el sobrecrecimiento de las que son peligrosas para la salud humana (*Bacteroides* proteolíticos, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, bacterias reductoras de sulfato y especies patogénicas de las enterobacteriaceas).⁴ En RN alimentados en forma exclusiva con leche materna, el germen predominante son las bifidobacterias, con 1% de enterobacteriáceas; en niños alimentados en forma artificial, la flora es compleja, e incluye bifidobacterias, *clostridium*, estreptococos y *Bacteroides*. Cuando el niño es destetado, la flora es similar a la del adulto.²³ Las especies bacteriana facultativas predominantes en la materia fecal (MF) de prematuros en cuidado intensivo son *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo, enterobacteriáceas semejantes a *Klebsiella* y enterococos. El *Clostridium* es el anaerobio más frecuente y *Candida* el hongo más encontrado.^{1, 4, 6, 7}

La patogenia de la enterocolitis no ha sido elucidada. Múltiples trabajos relacionan su aparición con la prematuridad, isquemia, tipo de alimentación y la presencia de bacterias patógenas en la luz intestinal del recién nacido.^{3, 4, 24, 25} Además, el prematuro tiene otros factores inherentes a su propia prematuridad que lo predisponen a desarrollar la ECN, como son defensas gastrointestinales inmaduras, pérdida de la autorregulación de el flujo sanguíneo mesentérico disfuncional, actividad baja de la acetilhidroxilasa,

una enzima que degrada el factor activador plaquetario y que alcanza niveles del adulto a las seis semanas de vida (la leche materna tiene altos niveles de ésta enzima, a diferencia de las leches artificiales), y patrón anormal de colonización bacteriana.^{3, 4, 6}

El hallazgo patológico más frecuente es la necrosis isquémica o de coagulación. La región más frecuente es la ileocólica, aunque el colon se ve más comprometido en el RN a término.³ Las bacterias son importantes y la enfermedad no ocurre antes de que exista la colonización bacteriana.³ La reacción inflamatoria se ve en 90% de los casos de ECN y es rara en casos de oclusión bacteriana. Según Hsue,⁴ Kafetzis³ y Koloske,²⁶ la ECN se presenta por: isquemia intestinal, colonización por bacterias patógenas y exceso de substrato de proteínas en la luz intestinal.

Los probióticos en el intestino actúan al parecer por producir moléculas antibióticas que impiden colonización bacteriana al competir con los mismos glicoconjugados en la superficie epitelial; al metabolizar nutrientes en ácidos grasos que modifican los ácidos biliares, creando un medio ambiente local que desfavorece el crecimiento de gérmenes entéricos; por su unión al epitelio intestinal realza la respuesta de anticuerpos secretores a través de un engrosamiento de la barrera y aumentar las células T colaboradoras, al disminuir el pH intestinal, lo que protege de la infección intestinal y previene la translocación bacteriana (citocinas) intestinal.²⁷

El usar probióticos en prematuros parece que reduce el reservorio intestinal de especies patogénicas, mejoran la tolerancia de la nutrición enteral, y así reducen la utilización de soporte parenteral, incrementa la barrera mucosa intestinal a bacterias y a los productos bacterianos, y autorregulan el flujo sanguíneo intestinal.⁴

Además, llevan a mejoría de nutrición, reducción en la incidencia de sepsis y uso de antibióticos y prevención de la enterocolitis.⁶ El riesgo de sepsis por probióticos es menor a 1 caso por millón.²⁸ En el caso de nuestro estudio, los niños que presentaron sepsis tardía fue dada por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* no productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. No se encontró ningún germen constituyente del preparado ensayado.

La colonización bacteriana intestinal adecuada con bifidobacterias y lactobacilos actúa al realzar la barrera protectora mucosa, modificar la respuesta inmune sistémica, generar exclusión competitiva de bacterias no deseables, facilitar la degradación de proteínas y carbohidratos, inducir la producción de vitaminas y butiratos, y favorecer la diferenciación mucosa.²

Este estudio en forma similar a los publicados por Hoyos¹² y Lin et al,²¹ muestra una reducción significativa de casos de ECN en RNP extremos que reciben probiótico. La diferencia está en que éste es el primer estudio realizado con probiótico multiespecie. Los días de estancia en los

niños del presente trabajo es inferior a otros estudios publicados debido a que en el servicio donde se realizó ha desarrollado un Programa Canguro hace muchos años.²⁹ Sin embargo, al comparar el grupo estudio y control, fue evidente la menor estancia de los niños que recibieron el probiótico.

El poco número de niños integrantes del estudio es debido a que al realizar el primer análisis interino de los resultados, se encontró una diferencia significativa en la incidencia de ECN entre el grupo que recibía el probiótico y los que no lo recibían. El Comité de Ética de la institución ordenó suspender el estudio y darlos a conocer. Desde septiembre del 2004 al momento de preparar éste manuscrito, a todos los prematuros menores de 1.500 gramos y que no reciben leche materna, se les administró el probiótico; se han atendido 16 RNP más, sin producirse ningún caso de ECN.

Referencias

- Huang Y, Mei Shao X, Neu I. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 2003; 162:122–8.
- Millar M, Wilks M, Costeloe N. Probiotics for preterm infants?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F354–F358.
- Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:349–55.
- Hsue W, Caplan M, Qu Xiao-Wu, Tan Xiao-Di, De Plan I, Gonzalez-Cruss F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Devel Pathol* 2002; 6:6-23.
- Calado TJ, Mandarin CA, Coutinho VB, Robalinho TI, Coutinho HB. Morphometry of the microvilli of the enterocyte in the fetus of *Dialphis albiventris* before and after treatment with hydrocortisone hemisuccinate. *Ital J Anat Embryol* 1994; 99: 171–80.
- Maendar R, Ivukene K, Hue TT P, Narki Ñ, Mikelsaar M. Antibacterial susceptibility of intestinal lactobacilli of healthy children. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:344-9.
- Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breastfed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1983; 72:317–21.
- Agarwal R, Sharma N, Chaudhry R, Deorari A, Paúl V, Gewolb I, Panigrahi P. Effects of oral *Lactobacillus* GG on enteric microflora in low-birth-weight Neonates. *J Pediatr Gastroenterol* 2003; 36: 397-402.
- Davidson GP, Butler RN. Probiotics in pediatric gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:477–81.
- Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:145–51.
- Millar M, Wilks M, Costeloe M. Probiotics for preterm infants?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F354–F358.
- Hoyos A. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3:197-202.
- Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotising enterocolitis in preterm infants: a prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103–8.
- Forero J. Beta lactamasas de espectro extendido en pediatría. *Pediatría* 2002; 37:289-94.

15. Forero J. Sepsis en pediatría. En: Perafan M: Tópicos en Medicina intensiva. Sepsis y enfermedades infecciosas en el paciente crítico. Bogotá, Editorial Distribuna, 2003: 205-20.
16. Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160:20-6.
17. Echeverría-Eguiluz M, Diego-Rodríguez N, Peniche-García R, Covarrubias O, Vargas-Quintal F. Enterocolitis necrotizante. En Rogido M, Sola A (eds). Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Fisiopatología y terapéutica. Buenos Aires, Científica Interamericana, 2 ed, tomo II, 2001: 1467-83.
18. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic. Encephalopathy: Clinical aspect. In: Neurology of the newborn. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2 ed, 2001:331-94.
19. Forero GJ. Síndrome de disfunción orgánica múltiple. En: Manual de cuidados intensivos pediátricos. Madrid, Publimed, 2 ed, 2004; 36: 326-34.
20. Kraemer HC. Evaluating medical tests: objective and quantitative guidelines. Sage Publications, Newbury Park, USA, 1992.
21. Lin H, Su B, Chen A, Lin T, Tsai Ch, Yeh T, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4.
22. Balmer SE, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. *Arch Dis Child* 1989; 64:1672-7.
23. Hällström M, Eerola E, Vuento M, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 463-70.
24. Reid G, Sanders ME, Gaskins R, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:105-18.
25. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975; 55:376-87.
26. Koloske AM. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics* 1984; 74:1086-92.
27. Halpern M, Holubec H, Dominguez JA, Williams CS, Meza YG, McWilliam DL, et al. Up-regulation of IL-18 and IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2002; 51:733-9.
28. Borrielo SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain *Lactobacilli* or *Bifidobacteria*. *Clin Infect Dis* 2003; 36:775-80.
29. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de C Z, Harpak C. A randomized, controlled trial of Kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. *Pediatrics* 2001; 108:1072-9.
30. Holman RC, Stehr-Green JK, Zelasky MT. Necrotizing enterocolitis mortality in the United States, 1979-85. *Am J Public Health* 1989;79:987-9.

Fé de erratas

En el artículo "Macrófago y óxido nítrico en la tripanosomiasis americana", publicado en MedUNAB 2000; 3(7):24-30, los autores de manera involuntaria omitieron el reconocimiento y agradecimiento de méritos que debían otorgársele al Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología-COLCIENCIAS, dado que la revisión de tema se realizó como parte del trabajo de investigación que se ejecutó con financiación de dicho Instituto, a través del Contrato 133-2000.