



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR

Pontificia Universidad
Católica del Ecuador



TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MAGÍSTER EN NUTRICIÓN CLÍNICA DEL NIÑO Y ADOLESCENTE

SUBMODALIDAD: TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA:

“Efecto de la suplementación con probióticos en la severidad de desenlaces de salud de recién nacidos pretérmino. Revisión sistemática rápida de la literatura.”

AUTOR (ES): *Ronny Richard Mera Flores; Gema Beatriz Ochoa Ramírez*

DIRECTOR: *Yadira Alejandra Morejón Terán*

QUITO – ECUADOR

2025

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certificamos que hemos leído todas las políticas y manuales de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y estamos de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas políticas.

Asimismo, **NO** cedemos los derechos en línea patrimoniales de nuestro trabajo de titulación, con fines de difusión pública, además rechazamos la reproducción dentro de las regulaciones de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.



Firma del estudiante: _____

Nombre: *Ronny Richard Mera Flores*



Firma del estudiante: _____

Nombre: *Gema Beatriz Ochoa Ramirez*

DEDICATORIA

Con humildad e inconmensurable gratitud, dedico este logro al sempiterno Creador: mi Dios, mi guía, mi fortaleza y dueño absoluto de mi ser.

Con el más profundo amor, dedico esta investigación a mi hermana Irina Patricia, a mi madre Rosa Patricia, a mi padre Richard Lenin y a mis abuelos Bélgica, Higgins, Luis y Elicio.

Con gran respeto y compromiso, dedico el logro que esta investigación representa a todos los niños y adolescentes que, directa o indirectamente, se beneficiarán del conocimiento adquirido.

Ronny Richard

“Si tengo que perderme para quedarme, entonces ya me perdí. Y yo me elijo primero. Siempre.”

DEDICATORIA

A Dios, fuente de mi vida, sabiduría y fortaleza.

Gracias por iluminar mi camino, por sostenerme en los momentos de dificultad y por darme la fe necesaria para seguir adelante.

A mi madre, por su amor incondicional, su ejemplo de esfuerzo y por enseñarme a nunca rendirme.

A mi amado esposo, por ser mi compañero incondicional en cada paso de este camino. Gracias por tu amor, tu paciencia infinita y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. Tu apoyo constante ha sido un pilar fundamental para alcanzar esta meta.

A mis hijas, la mayor inspiración de mi vida. Este logro es para ustedes, porque me enseñan cada día el verdadero significado del amor, la perseverancia y la esperanza en un futuro mejor. Gracias por dar sentido a todo mi esfuerzo y por motivarme a seguir creciendo, no solo como profesional, sino como madre y como mujer.

A mis tutores, por compartir su conocimiento con pasión y por motivarme a crecer profesional y personalmente.

A todos los niños y niñas, cuya salud y nutrición son la razón de este compromiso profesional. Que este trabajo represente un pequeño aporte en la búsqueda de un futuro más sano y justo para ellos.

Gema Beatriz

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su perenne apoyo en cada meta que trazo y cada paso que doy.

¿Qué sería de mí sin ustedes?

A Rosa Patricia e Irina Patricia, por el respaldo financiero que ha hecho posible alcanzar esta meta.

A mis amigos María Nikolle, Gema María, María Rossana, Karen Pierina, Génessis Geomara y Carlos Alexander, por su apoyo y el acompañamiento emocional que nos damos mutuamente. Sigo creyendo que los amigos son la familia que uno escoge.

A Gema Beatriz, mi compañera de titulación. Era casi imposible imaginar que nos volveríamos a encontrar después de la medicatura rural, donde te conocí como médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, siempre con profundo respeto y gran compromiso por los pacientes. ¡Lo logramos!

A nuestra directora de trabajo de titulación, Yadira Alejandra, *la Doc Yady*. Se lo dije cuando le pedimos que fuera nuestra directora: usted es la persona indicada. Cada día dedicado al desarrollo de esta investigación sirvió para confirmarlo.

Ronny Richard

AGRADECIMIENTOS

Con gratitud y humildad, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la culminación de esta etapa académica.

A Dios, por ser mi guía constante, brindarme fortaleza y acompañarme en cada desafío de este proceso.

A mi familia, por su amor incondicional, por creer en mí, incluso en los momentos más difíciles y por ser el sostén emocional que me impulsó a seguir adelante. Gracias por su paciencia, comprensión y por motivarme a no rendirme.

A mis docentes y tutores, por su excelencia académica, compromiso y por compartir sus conocimientos con dedicación y vocación.

De manera muy especial a mi compañero Ronny Richard, por su compromiso, dedicación y valioso trabajo en equipo a lo largo de este proceso. Su constancia, apoyo y disposición para enfrentar juntos los desafíos de esta investigación fueron fundamentales para alcanzar nuestras metas. Compartir esta etapa contigo ha sido una experiencia enriquecedora, marcada por el respeto mutuo, la colaboración y el aprendizaje conjunto.

Y, finalmente, a todas las niñas y niños que nos inspiran día a día a trabajar por una infancia más saludable. Este esfuerzo es, en esencia, por y para ellos.

Gema Beatriz

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTOR	2
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE GENERAL	7
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. ANTECEDENTES	21
4. JUSTIFICACIÓN	24
5. OBJETIVOS	26
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
6. MARCO TEÓRICO	27
7. MARCO METODOLÓGICO	41
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	41
8. DISCUSIÓN	67
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	75
10. REFERENCIAS	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntesis narrativa de los ensayos clínicos aleatorizados.....	45
Tabla 2. Resumen de hallazgos en base a GRADE.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo ejecutado en la investigación, en base a PRISMA44

RESUMEN

Antecedentes: La prematuridad constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal en todo el mundo, asociada a múltiples complicaciones, entre ellas enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, intolerancia alimentaria y retraso en el crecimiento. La suplementación con probióticos ha sido propuesta como una intervención preventiva para mejorar los desenlaces de salud en esta población vulnerable, aunque persisten controversias respecto a su seguridad, eficacia y protocolo óptimo de uso.

Objetivo: Determinar la efectividad de la suplementación con probióticos sobre la severidad de las complicaciones en recién nacidos pretérmino.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática rápida de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre enero de 2014 y junio de 2024, en inglés o español, que analizaran la suplementación con probióticos versus placebo o ninguna intervención en recién nacidos pretérmino. Se utilizaron las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library y Epistemonikos. Se evaluaron los efectos sobre enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, intolerancia alimentaria, mortalidad y crecimiento.

Resultados: Se incluyeron 17 ECA. La mayoría de los estudios demostraron que la suplementación con probióticos multicepa redujo la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis de aparición tardía, intolerancia alimentaria y días de hospitalización, además de favorecer el crecimiento y desarrollo del recién nacido. Sin embargo, algunos ensayos no encontraron diferencias significativas en ciertos desenlaces. La calidad de la evidencia, evaluada mediante GRADE, fue en su mayoría alta o moderada.

Conclusiones:

La suplementación con probióticos en recién nacidos prematuros muestra un efecto beneficioso en la reducción de la severidad de complicaciones comunes de esta población, especialmente cuando se utilizan cepas combinadas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se recomienda considerar su implementación en contextos clínicos, asegurando protocolos seguros y adecuados.

Palabras clave: Recién nacido prematuro; probióticos; sepsis neonatal; enterocolitis necrosante; intolerancia alimentaria.

ABSTRACT

Background: Prematurity is one of the leading causes of neonatal mortality worldwide and is associated with multiple complications such as necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, feeding intolerance, and growth delay. Probiotic supplementation has been proposed as a preventive intervention to improve health outcomes in this vulnerable population, although concerns remain regarding its safety, effectiveness, and optimal use protocols.

Objective: To determine the effectiveness of probiotic supplementation on the severity of complications in preterm newborns.

Methods: A rapid systematic review of randomized controlled trials (RCTs) published from January 2014 to June 2024 in English or Spanish was conducted. Studies included compared probiotic supplementation to placebo or no intervention in preterm infants. Databases used were PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, and Epistemonikos. Outcomes assessed included necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, feeding intolerance, mortality, and growth.

Results: Seventeen RCTs were included. Most studies showed that multi-strain probiotic supplementation reduced the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, feeding intolerance, and hospitalization days, and supported newborn growth and development. However, some trials did not find significant differences for certain outcomes. The quality of evidence, assessed using the GRADE approach, was mostly high or moderate.

Conclusions: Probiotic supplementation in preterm infants demonstrates beneficial effects in reducing the severity of common complications, especially when combined

strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are used. Its implementation in clinical practice is recommended, ensuring safe and appropriate protocols.

Palabras clave: Infant, premature; probiotics; neonatal sepsis; enterocolitis, necrotizante; food intolerance.

1. INTRODUCCIÓN

La colonización y maduración del microbioma intestinal del lactante se produce típicamente de forma conservada y gradual. Las desviaciones de estos patrones se han implicado en la programación alterada del desarrollo de varios sistemas fisiológicos clave, lo que aumenta el riesgo de aparición de problemas de salud en la infancia y la adolescencia. En los lactantes nacidos prematuramente (<37 semanas de edad gestacional (EG)), las primeras semanas a meses de vida se caracterizan por un conjunto único de patrones de colonización microbiana, antes de fusionarse con los de los lactantes nacidos a término alrededor de las 40 semanas (Vieversmanns et al., 2025)

Durante este tiempo, los lactantes prematuros soportan intervenciones clínicas frecuentes que pueden modificar colateralmente el microbioma intestinal (p. ej., antibióticos, alimentación enteral retrasada y procedimientos que inducen estrés). Estas alteraciones del microbioma pueden contribuir posteriormente a una mayor vulnerabilidad de los bebés prematuros a desarrollar enterocolitis necrosante (ECN) y sepsis de aparición tardía (SET) en comparación con los bebés nacidos a término. Aunque este período de colonización microbiana retrasada y alterada es relativamente breve, las consecuencias pueden ser de largo alcance e influir en varios mecanismos de señalización homeostática durante etapas críticas del desarrollo que ocurren en los primeros años de vida (Bommer et al., 2020)

Los probióticos, definidos como organismos vivos que proporcionan beneficios para la salud al huésped cuando se consumen en cantidades adecuadas, a menudo se utilizan en la población de bebés prematuros como una medida profiláctica contra la enterocolitis necrotizante, la enfermedad de Down, la intolerancia alimentaria y la

mortalidad por todas las causas. Esta práctica sigue siendo un tema de debate en curso debido a las preocupaciones con respecto a la seguridad y eficacia del uso de microbios vivos como terapia para bebés nacidos prematuramente, que están inmunodeprimidos. No obstante, la administración de probióticos ha aumentado drásticamente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de todo el mundo como parte de la atención clínica estándar (Younge, 2020).

Se han comenzado a realizar esfuerzos iniciales para caracterizar los efectos del tratamiento probiótico en el microbioma intestinal del bebé prematuro. Trabajos recientes han demostrado que las cepas probióticas, específicamente aquellas que pertenecen al género bacteriano, *Bifidobacterium*, cambian significativamente la composición del microbioma prematuro, acelerando la maduración del microbioma a un estado más comparable al de los bebés nacidos a término y facilitando cambios que promueven la salud en los parámetros inmunológicos y metabólicos (Athalye-Jape et al., 2022).

Además, se ha demostrado que algunas cepas probióticas se injertan con éxito en el microbioma prematuro, lo que plantea la posibilidad de que estos cambios puedan ser relevantes más allá de la prevención de condiciones clínicas agudas, confiriendo beneficios duraderos tanto al microbioma intestinal como a la fisiología del huésped incluso después de la interrupción del tratamiento. Las cuestiones metodológicas y los regímenes de alimentación pueden explicar las variaciones observadas con el uso clínico y persisten las preocupaciones sobre los aspectos prácticos de la producción y el uso (Kruth et al., 2024).

En respuesta a esto, varias organizaciones han producido guías/recomendaciones para su uso, incluida la Sociedad Europea de

Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Estadounidense de Pediatría y la Sociedad Canadiense de Pediatría. La reciente intervención de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) después de que un bebé prematuro con un peso al nacer <1000 g muriera en asociación con sepsis probiótica comprobada, y las respuestas asociadas de la ESPGHAN y los médicos del Reino Unido han vuelto a convertir esta en un área controvertida (Beck et al., 2024).

En el desarrollo del capítulo I se abordan los principales sustentos teóricos que respaldan la necesidad de ejecutar el presente trabajo de investigación, planteados el problema a abordar; exponiendo los antecedentes, justificando a distintos niveles la necesidad del trabajo, estableciendo hipótesis a comprobar y objetivos a alcanzar.

El diseño metodológico se detalla en el capítulo II, donde se establece los lineamientos para la ejecución de la revisión sistemática de la literatura; para la construcción de este diseño se tomó como referencia las pautas de PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis*.

El capítulo III expone la construcción de la tabla de resultados de la revisión sistemática, facilitando al lector el acceso a los puntos clave de cada ensayo clínico aleatorizado (ECA) incluido, mismos que fueron seleccionados de tal manera que contribuyan a alcanzar los objetivos trazados. Estos puntos clave son: autores, grupo intervención, grupo control, diseño, características de la intervención, duración de la intervención y resultados.

La discusión de los resultados, sucinta, se desarrolla en el capítulo IV, comentando en detalle los resultados y comparando los distintos ECA's, para

finalmente, en el capítulo V, construir las conclusiones y recomendaciones de los autores.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prematuridad es la principal causa de mortalidad infantil en todo el mundo. En los países desarrollados, los bebés prematuros extremos contribuyen de manera desproporcionada a la mortalidad neonatal e infantil; a nivel mundial representan el 5.2% de los nacimientos prematuros; sin embargo, a pesar de su relativa cuota baja del total de prematuros, estos junto con los muy prematuros representan más de la mitad de muertes infantiles en Estados Unidos (Patel, 2016).

Por su parte, los recién nacidos prematuros moderados y tardíos, juntos, constituyen el 84% de todos los nacimientos pretermino, donde, a pesar de su teórica mejor condición por mayor periodo de vida intrauterina en relación a los prematuros extremos y muy prematuros, también presentan riesgo incrementado de mortalidad y morbilidad neonatal, con complicaciones a corto y largo término (Natarajan & Shankaran, 2016).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), en 2018 murieron 6.2 millones de niños menores de 15 años y en 2017 murieron más de 290000 mujeres debido a complicaciones durante el embarazo y el parto; de estas muertes infantiles 2.5 millones se produjeron en el primer mes de vida, cifra a la que se sumarían las más de 2 millones de muertes fetales (Organización Mundial de la Salud & Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia - UNICEF, 2020).

Se prevé que entre 2019 y 2030 se producirán casi 26 millones de muertes en recién nacidos, la mayoría de estas evitables; definiéndose que el 80% de las muertes de recién nacidos son resultado de tres afecciones prevenibles y tratables: complicaciones asociadas a la prematuridad; muertes relacionadas al parto; y las

infecciones neonatales. Además, cada año sobreviven 1.3 millones de recién nacidos con discapacidad importante y un millón con discapacidades moderadas a largo plazo, siendo estas cifras prevenibles con intervenciones oportunas (Organización Mundial de la Salud & Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia - UNICEF, 2020).

Entre las complicaciones a corto plazo se presentan enfermedades respiratorias como síndrome de distres respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía; hipertensión pulmonar; displasia broncopulmonar; apnea de la prematuridad; enterocolitis necrotizante; persistencia de conducto arterioso; retinopatía de la prematuridad; disrregulación de la temperatura corporal – hipotermia; disrregulación del metabolismo de los carbohidratos con episodios de hipoglicemia; ictericia; dificultades con la alimentación asociadas a problemas de succión e inmadures del peristaltismo; infecciones y sepsis; hemorragia intracraneal y leucomalacia periventricular con deterioro neurológico a corto plazo (Natarajan & Shankaran, 2016; Patel, 2016).

Las complicaciones a largo plazo suelen estar fuertemente asociadas a problemas en el neurodesarrollo y neuroconductuales; reingresos hospitalarios a repetición; limitación del flujo espiratorio forzado; bajo peso, retraso del crecimiento, disfunción oromotora (Natarajan & Shankaran, 2016; Patel, 2016).

La modulación del microbioma intestinal mediante la suplementación terapéutica con probióticos, prebióticos o ambos puede prevenir el desarrollo de desenlaces en salud que incrementen la morbi-mortalidad de recién nacidos prematuros; existe evidencia de modera a alta certeza que asocian los efectos de probióticos multicepa y la reducción de la mortalidad por todas las causas, incluyendo mejores resultados en las complicaciones clásicamente asociadas a la condición

clínica de estos pacientes (Wang et al., 2023). Por lo previamente expuesto, se plantea el siguiente problema de investigación:

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN LA SEVERIDAD DE LAS COMPLICACIONES DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO?

3. ANTECEDENTES

El parto prematuro (menor a 37 semanas de gestación) es una carga mundial considerada como uno de los principales factores de riesgo de mortalidad neonatal (menores de cinco años) y se asocia con efectos físicos, socioeconómicos y de desarrollo neurológico a largo plazo, discapacidades intelectuales y mentales y aparición temprana de enfermedades crónicas, entre otras (Ohuma et al., 2023).

En 2020, aproximadamente 13,4 millones de bebés nacieron prematuros en todo el mundo, lo que supone aproximadamente 1 de cada 10 bebés. Esta tasa mundial es del 9,9% de todos los nacimientos. En el sur de Asia tuvo la tasa de prematuridad más alta, un 13,2%. Por otro lado, en Asia oriental, el sudeste asiático y Oceanía presentaron un 6,8%. No obstante, en América Latina, las cifras oscilaron entre el 5,8% en Nicaragua y el 12,8% en Surinam (Ohuma et al., 2023).

La tasa de nacimientos prematuros en Ecuador varía entre 4,9% a 7%. Un estudio transversal en el Hospital General Docente Calderón encontró que el 1,8% de los neonatos nacieron antes de las 34 semanas y el 8,8% nacieron entre las 34 y 37 semanas. Otro estudio encontró que las complicaciones respiratorias más comunes en los bebés prematuros eran la prematuridad extrema (100%), moderada (84%) y la forma leve (35,7%) (Matute et al., 2022).

Los niños nacidos prematuramente son susceptibles a problemas de adaptación en el período neonatal temprano, así como a la aparición de consecuencias debidas a la inmadurez de los sistemas respiratorio, cardiovascular y, especialmente, cerebrovascular. Se reconoce ampliamente que el nacimiento prematuro se asocia con un mayor riesgo de problemas de salud y desarrollo neurológico a largo plazo. Las ventajas de la leche materna temprana son

significativas para la prevención de la enterocolitis necrotizante y también juegan un papel importante en el desarrollo de las capacidades cognitivas en la infancia, porque intervienen en el desarrollo estructural del cerebro al aumentar la materia blanca del cerebro y el grosor de la corteza (Hedderich et al., 2021).

De acuerdo a los resultados del metanálisis: efectos de los probióticos en la microbiota intestinal de los bebés prematuros en distintas poblaciones, determinaron que los probióticos tienen un impacto específico en la diversidad microbiana de los bebés prematuros, y los estudios muestran que, si bien la microbiota aumenta inicialmente con la suplementación diaria, puede llegar a alcanzar niveles similares o inferiores a los de los controles. Con el tiempo, los índices varían dinámicamente, lo que indica que el tiempo es un factor significativo que influye en el microbioma intestinal de los prematuros, junto con los efectos de los probióticos y las diferencias geográficas. Por ende, contribuyen a reducir la enterocolitis necrotizante, la sepsis y la mortalidad por todas las causas en bebés prematuros (He et al., 2024).

Otro estudio, demostró que los probióticos de una o varias cepas combinados con prebióticos o lactoferrina, se asociaron con la mayor reducción de la morbilidad y la mortalidad, pero estos beneficios solo fueron respaldados por un pequeño número de ensayos que compararon directamente los productos combinados con probióticos de una o varias cepas. Si bien ciertos probióticos con evidencia de eficacia y seguridad ahora se utilizan en la práctica clínica, los hallazgos sugieren que los probióticos de múltiples cepas, solos o los productos combinados se asocian con un mayor beneficio en la prevención de la morbilidad y la mortalidad en bebés prematuros por todas las causas, enterocolitis necrotizante grave, sepsis comprobada, intolerancia alimentaria, tiempo hasta alcanzar la alimentación enteral completa y duración de la hospitalización (Wang et al., 2023).

Por otro lado, en las revisiones sistemáticas y metaanálisis en neonatos prematuros, la suplementación probiótica ha surgido como otra opción para reducir el riesgo de Enterocolitis necrotizante, sepsis, mortalidad por todas las causas e intolerancia alimentaria. Por lo tanto, muchas unidades neonatales han adoptado los probióticos como profilaxis estándar para neonatos prematuros. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, la suplementación probiótica de rutina sigue siendo controvertida. Las razones de la continua controversia incluyen la falta de claridad sobre las cepas probióticas óptimas y el protocolo, el riesgo de sepsis probiótica. El debate sobre los efectos específicos de la cepa de los probióticos se ha abordado en una revisión reciente que sugiere que los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* comparten muchos mecanismos beneficiosos (Deshmukh & Patole, 2021).

4. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación permitirá ver el nexo entre el uso de probióticos y la severidad de los desenlaces en los recién nacidos prematuros, a través de una revisión sistemática rápida, diferentes estudios a lo largo del tiempo han demostrado que el uso de probióticos, durante la estancia hospitalaria ha mejorado la evolución de los cuadros clínicos además de disminuir los días de ingreso hospitalario, como lo demostró Patel R, DuPont HL, en su estudio (Patel, 2016).

Nuestro estudio se basa en una revisión sistemática rápida se enfoca en explicar la importancia de la suplementación de los probióticos en la disminución de la morbimortalidad de los prematuros, sobre aquellos que no usaron probióticos, aquellos que disminuyeron su estancia hospitalaria con el uso de los mismos, los que no realizaron complicaciones como enterocolitis necrotizante o sepsis neonatal, falla multiorgánica, muerte prematura y poder corroborar el beneficio del uso de estos suplementos con el riesgo de no usarlos (Natarajan & Shankaran, 2016).

La enterocolitis necrotizante es una complicación grave que ocurre en los recién nacidos sobre todo en los prematuros extremos con muy bajo peso al nacer, en su estudio Burgos et.al, demostró que el uso del probiótico disminuía en un 1.5% la severidad del cuadro clínico además de disminuir la estancia hospitalaria y por ende el gasto y recurso económico, además de asegurar una mejor calidad de vida a futuro para el recién nacido y los padres (Organización Mundial de la Salud & Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia - UNICEF, 2020).

Otro de los beneficios de los probióticos en cuanto al uso en los recién nacidos prematuros es la potenciación de su sistema inmunológico, el cual por su característica al nacer, no se encuentra desarrollado completamente, siendo este uno

de los principales factores para el desarrollo de enfermedades futuras como alergias alimentarias, dermatitis atópicas o incluso enfermedades agudas como sepsis tempranas (Wang et al., 2023).

Considerando lo expuesto, se enmarca la relevancia de este estudio, que aporte a la evidencia científica para mejor toma de decisiones respecto al uso de probióticos en recién nacidos prematuros.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad de la suplementación con probióticos y la severidad de las complicaciones de recién nacidos pretérmino.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Analizar la eficacia de las cepas de probióticos en la reducción de la incidencia de comorbilidades asociadas a la prematuridad.
- 2.- Evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en la duración de la hospitalización de recién nacidos pretérmino.
- 3.- Establecer el efecto de la suplementación con probióticos en la tasa de mortalidad de recién nacidos pretérmino.

6. MARCO TEÓRICO

La microbiota en las primeras etapas de la vida es un determinante importante del desarrollo inmunológico y metabólico y puede tener consecuencias duraderas. Por ello, la colonización de la microbiota en el cuerpo humano comienza durante el embarazo, alterando el paradigma del feto como un organismo estéril. Se han identificado especies microbianas como *Staphylococcus* y *Bifidobacterium* en el meconio de neonatos, la placenta (*Escherichia*, *Shigella*, *Propionibacterium* y *Enterobacteriaceae*) y el líquido amniótico (*Streptococcus spp.*, y *Fusobacterium nucleatum*) de embarazos sanos. La microbiota se establece al comienzo de la gestación y varía dependiendo de los hábitos nutricionales maternos, las infecciones y la edad gestacional (Al Alam et al., 2020).

Además, el modo de parto (cesárea o vaginal), el tipo de alimentación (materna o con fórmula), los resultados del embarazo, los antibióticos, etc., también afectan la adquisición de los primeros colonizadores microbianos orales de los neonatos, no obstante, influyen fuertemente en la abundancia y diversidad de la microbiota infantil, que modula la respuesta del sistema inmunológico. Para una interacción huésped-microbio en el útero, y el feto comúnmente encuentra bacterias que habitan el tracto vaginal materno después de la ruptura de la membrana fetal, el estado de la madre es la fuente primaria de bacterias orales para los recién nacidos, por lo tanto, el perfil estándar de la microbiota infantil sana es la microbiota fecal de los lactantes nacidos a término, por parto vaginal y alimentados exclusivamente con leche materna (Tuominen et al., 2019).

Sin embargo, es importante mencionar que la dieta y los hábitos maternos influirán significativamente en la microbiota intestinal materna, lo que puede dar lugar

a diferencias regionales, por ello, se deduce que, hasta los dos a tres años de edad, la microbiota perinatal se asemeja a la de los adultos, aunque el momento exacto de la estabilización de la microbiota intestinal (maduración) sigue sin estar claro. Es por ello, que la disfunción placentaria se asocia con resultados adversos comunes del embarazo que determinan una proporción sustancial de la carga mundial de enfermedad. Sin embargo, la causa en la mayoría de estos casos es desconocida (Li et al., 2019).

En condiciones saludables, la microbiota intestinal exhibe estabilidad, resiliencia e interacción simbiótica con el huésped. Hay mucha investigación sobre la definición de una microbiota intestinal "saludable" y su vínculo con las funciones fisiológicas del huésped, se considera que está compuesta por bacterias, levaduras y virus. Una comunidad de microbiota saludable a menudo demuestra una alta diversidad taxonómica, alta riqueza de genes microbianos y una microbiota central estable. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la distribución relativa de microorganismos es única entre individuos y puede sufrir variaciones dentro del mismo individuo. En humanos, puede variar debido a la edad y factores ambientales (por ejemplo, el uso de medicamentos) (Bander et al., 2020).

Varios estudios han empleado métodos basados en la secuenciación para la detección bacteriana (metagenómica y secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA) y han concluido que la placenta está colonizada fisiológicamente con una población diversa de bacterias (el "microbioma placentario") y que la naturaleza de esta colonización puede diferir entre un embarazo sano y uno complicado. Esto contrasta con la visión de la era anterior a la secuenciación de que la placenta normalmente era estéril. Sin embargo, varios estudios que aplicaron métodos basados en la secuenciación informados por el potencial de resultados falsos

positivos debido a la contaminación no han podido detectar un microbioma placentario (de Goffau et al., 2019).

Microorganismos de la microbiota

La composición de la microbiota humana varía de un sitio a otro, además, se considera la más importante para mantener nuestra salud. Las bacterias intestinales cumplen varias funciones, como la fermentación de los alimentos, la protección contra patógenos, la estimulación de la respuesta inmune y la producción de vitaminas. En general, se compone de seis familias bacterianas que incluyen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*, entre los cuales *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los tipos principales. Los hongos más estudiados (microbiota intestinal) son *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*. Además de bacterias y hongos, la microbiota intestinal humana también contiene virus, fagos y arqueas, principalmente *M. smithii* (Afzaal et al., 2022).

En la actualidad, aunque está menos establecida en comparación con el intestino, la microbiota también se localiza en otras regiones del cuerpo humano, que incluyen a la cavidad oral, los pulmones, la vagina y la piel. Por lo consiguiente, a la microbiota oral se considera la segunda comunidad microbiana más grande en humanos. La cavidad bucal se puede dividir en múltiples hábitats de microbiota, que incluyen saliva, lengua, superficies dentales, encías, mucosa bucal, paladar y placa subgingival/supragingival, que pueden exhibir cambios sustanciales y rápidos en la composición y actividad, debido a factores como cambios en el pH, mutaciones genéticas e interacciones entre las bacterias (Fouhy et al., 2015).

Además, la microbiota intestinal varía en diferentes partes anatómicas del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, *Proteobacteria* como *Enterobacteriaceae* se encuentran en el intestino delgado, pero no en el colon. En cambio, *Bacteroidetes* como *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* y *Rikenellaceae* se encuentran a menudo en el colon. Tales variaciones se deben principalmente a los diferentes entornos. En el intestino delgado, el tiempo de tránsito es corto y la concentración de bilis es alta, mientras que, en el colon, que tiene velocidades de flujo más lentas y un pH más suave, así como comunidades microbianas más grandes, especialmente tipos anaeróbicos, se observan comúnmente (Sultan et al., 2021).

Además de la distribución espacial, la microbiota intestinal también difiere según el grupo etario. Generalmente, la diversidad de la microbiota humana aumenta en el tiempo entre la infancia y la edad adulta y disminuye en la edad avanzada (superior a los 70 años). Antes de la formación de una composición de microbiota intestinal relativamente estable, la diversidad de la microbiota de los niños está dominada por los siguientes microorganismos como *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccooides spp.* y *Clostridium botulinum spp* (Wu et al., 2022).

Alrededor de los tres años, la microbiota intestinal de los niños se vuelve comparable a la de los adultos, con tres filos microbianos principales que incluyen *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* que se vuelven dominantes. Posteriormente, a una edad más avanzada, el cambio en la dieta y el sistema inmunológico potencialmente afectan la composición de la microbiota intestinal humana. En concreto, las personas mayores tienden a mostrar una disminución de *Bifidobacterium* y un aumento de *Clostridium* y *Proteobacteria*. La disminución de la bacteria anaerobia *Bifidobacterium*. Se considera que la microbiota es relevante para

el estado inflamatorio deteriorado debido a su papel en la estimulación del sistema inmunológico (Rinninella et al., 2019).

Disbiosis

La disbiosis es un término utilizado para describir un cambio cuantitativo y/o cualitativo en la composición de la microbiota. Por lo tanto, puede ser causada por muchas de las actividades diarias, como los patrones dietéticos, los hábitos de higiene, la actividad física y el uso de medicamentos. Cuando hay un estado disbiótico, el funcionamiento de la microbiota se ve afectado y puede inducir un estado de enfermedad, por ello existen varios factores intrínsecos pueden influir en la composición y función de la microbiota intestinal, como la forma de nacimiento, la edad, la genética del huésped y la inmunidad innata y adaptativa, y los extrínsecos como la dieta, el estilo de vida, la región geográfica, la presencia de alérgenos o patógenos y la terapia con antibióticos también pueden determinar el tipo de microorganismo encontrado (Gomaa, 2020).

La disbiosis desencadenada por estos desequilibrios en la microbiota genera un retraso severo en la maduración del sistema inmune, que puede conducir a enfermedades autoinmunes y atópicas como asma, rinitis y sensibilización alimentaria de por vida. Además, la hipótesis de la higiene, que relaciona la exposición a la microbiota ambiental durante la infancia con la tolerancia a los procesos alérgicos y la resistencia a los patógenos en la vida adulta, también se basa en el papel crucial de la microbiota en el desarrollo de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Sin embargo, la falta de estudios a largo plazo hace difícil aclarar los beneficios o consecuencias a largo plazo de la administración de probióticos durante el período perinatal (Maciel-Fiuza et al., 2023).

El período perinatal es crucial para el establecimiento de la microbiota intestinal de por vida. La abundancia y composición de la microbiota puede verse alterada por varios factores, como el parto prematuro, la alimentación con fórmula, las infecciones, el tratamiento con antibióticos y el estilo de vida durante el embarazo. La disbiosis intestinal afecta el desarrollo de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y la resistencia a los patógenos, lo que promueve las enfermedades atópicas, la sensibilización alimentaria y las infecciones como la enterocolitis necrosante (ECN). Estudios recientes han indicado que el desequilibrio de la microbiota intestinal puede restaurarse después de una suplementación con probióticos de una o varias cepas, especialmente mezclas de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Nolan et al., 2020).

Los bebés prematuros muestran una composición alterada de la microbiota intestinal, con un aumento de *Enterobacteriaceae*, mostrando una mayor presencia de patógenos como *Klebsiella* o *Escherichia coli* y un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) que los bebés control. Las *Bifidobacterias* y *Lactobacilli*, que protegen contra diferentes patógenos y se identifican en bebés sanos, se reducen en los bebés prematuros. Además, el tratamiento de mujeres embarazadas o bebés prematuros con antibióticos, incluida la profilaxis antimicrobiana intraparto, también afecta la colonización de la microbiota intestinal en el feto o el bebé, aumentando la abundancia de *Enterobacteriaceae* (Amabebe et al., 2020).

Disbiosis y probióticos

El microbioma, como cualquier otro componente del cuerpo, sufre numerosos desafíos durante la vida de un ser humano. Estas complicaciones pueden incluir lesiones, agresión por patógenos, contaminación, variaciones hormonales,

predisposición genética, nutrición desequilibrada y aparición de enfermedades. Aunque la reconfiguración microbiana provocada por estos factores estresantes no es evidente de inmediato, como en el caso de un órgano visible afectado donde la anomalía es fácilmente observable, las perturbaciones biológicas inducidas se manifiestan en forma de diversas enfermedades (Nguyen et al., 2023).

La alteración de un microbioma funcional se conoce como disbiosis y es una condición por la cual se altera el delicado equilibrio entre las comunidades microbianas y el huésped. Pueden aparecer enfermedades como el cáncer, el síndrome del intestino irritable, la artritis reumatoide, el acné, las úlceras gástricas, la obesidad y la hipertensión. La patogenia de algunos trastornos pulmonares, complicaciones digestivas y anomalías neurológicas se puede atribuir al desequilibrio de los componentes del microbioma. Sin embargo, la rebiosis, el restablecimiento de la microbiota nativa, está demostrando ser un excelente remedio contra esta afección. Los probióticos, prebióticos y simbióticos son potentes herramientas terapéuticas diseñadas para rectificar esta situación (Carías Domínguez et al., 2024).

Los probióticos como *Lactobacillus* spp son más o menos como células madre utilizadas para reponer y rejuvenecer el microbioma, mientras que los prebióticos como los oligosacáridos de fructosa (FOS) son fertilizantes del microbioma similares a suplementos minerales o nutrientes energéticos destinados a promover la proliferación de microbios seleccionados en el órgano invisible. Los simbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos en una dosis adecuada destinada a remediar la disbiosis. La comprensión molecular de la disbiosis y la rebiosis ofrecerá un medio no invasivo muy eficaz para prevenir y curar enfermedades con probióticos y prebióticos. Esto tendrá un impacto dramático en nuestro bienestar (Carías Domínguez et al., 2024).

Sin embargo, una de las principales causas de todas estas alteraciones es la composición de la microbiota, el uso de probióticos y paraprobióticos como herramientas terapéuticas está despertando un gran interés, especialmente en el periodo perinatal y durante la infancia. Por ejemplo, enfermedades alérgicas como el eczema o el asma recurrente están directamente relacionadas con el equilibrio entre las citocinas asociadas a T-helper tipo 1 (Th1) y Th2. La disbiosis perinatal promueve niveles bajos de la respuesta de citocinas Th1, generando un retraso en la maduración del sistema inmune en los niños. Algunos probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* se administran para aumentar los niveles de Th1, restableciendo el equilibrio con Th2 y por tanto la respuesta inmune (Wiertsema et al., 2021). Postnatalmente, los probióticos se transfieren principalmente de la madre al lactante a través de la lactancia materna

En la evaluación del efecto de los probióticos sobre los niveles de citocinas en niños con sepsis grave: un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado por Angurana et al, concluyeron que la suplementación con probióticos durante siete días resultó en una disminución significativa de las citocinas proinflamatorias y un aumento de las antiinflamatorias en niños con sepsis grave (Angurana et al., 2018). Sin embargo, la evidencia sigue pareciendo controversial.

De acuerdo con los resultados presentado por (Chi et al., 2021), en el estudio sobre los efectos de los probióticos en los bebés prematuros: un metanálisis en red, determinaron que la eficacia de los suplementos probióticos individuales es limitada en comparación con el uso combinado de probióticos. Para lograr un efecto óptimo en la salud de los bebés prematuros, se recomienda el uso combinado de prebióticos y probióticos, especialmente *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*.

La administración de probióticos de múltiples especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se ha asociado con una disminución significativa del riesgo de enterocolitis necrotizante y sepsis de aparición tardía en unidades neonatales, y no se han presentado problemas de seguridad, por lo que tienen un efecto beneficioso en la prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos muy prematuros, conclusiones realizados por (Robertson et al., 2020), en el estudio sobre Incidencia de enterocolitis necrosante antes y después de introducir probióticos profilácticos de rutina de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Prematuridad

Los nacimientos prematuros aún se asocian con diversos tipos de resultados adversos, a pesar de las mejoras significativas en la atención materna y posnatal en las últimas décadas. Aunque cada vez se informan más tasas de supervivencia sin discapacidades neuromotoras o sensoriales graves, los niños nacidos antes de las 34 semanas de gestación siguen corriendo el riesgo de sufrir retraso en el desarrollo (Abdukhakimova et al., 2021).

La colonización del intestino de un bebé es un paso crucial para el desarrollo y maduración del sistema inmune y, en consecuencia, en el bienestar del individuo. La visión tradicional de que el feto es estéril ha sido cuestionada por evidencia reciente que demuestra la presencia de microorganismos en el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical, la membrana amniótica y la placenta. Por el contrario, Rackaityte y colegas pudieron detectar y hacer crecer colonias bacterianas viables a partir de meconio fetal y tejidos fetales humanos (Abdukhakimova et al., 2021).

En general, en los bebés prematuros, la diversidad microbiana se reduce, con una mayor presencia de bacterias potencialmente patógenas, incluso si las

variaciones interindividuales siguen siendo elevadas. Varios estudios han intentado distribuir los patrones bacterianos en cinco o seis grupos más comunes, también llamados tipo de comunidad intestinal de prematuros, cada uno caracterizado por un género específico de dominancia. Un patrón recurrente se caracteriza por bacterias anaerobias facultativas colonizadoras iniciales, incluyendo *Enterobacteria*, *Escherichia coli*, lactobacilos y estreptococos, posteriormente reemplazadas por géneros anaerobios estrictos como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium* al final de la primera semana de vida (Xiang et al., 2023).

Korpela y colegas propusieron cuatro fases subsiguientes caracterizadas por el predominio de *Staphylococcus* entre las 25 y 30 semanas de edad, *Enterococcus* de las 30 a 35, *Enterobacter* y *Bifidobacterium* posterior a las 35. La presencia predominante de bifidobacterias es típica de los bebés a término sanos y está, por lejos, menos representada en los neonatos prematuros y no se detecta antes de las 30 semanas. Un estudio prospectivo reveló que los neonatos nacidos <33 semanas de edad gestacional tienen una colonización deteriorada de *Bifidobacterium* y están más predispuestos a infecciones y enfermedades intestinales (Beharry et al., 2023).

Los bebés prematuros a menudo pasan las primeras semanas de vida en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, donde a menudo se someten a procedimientos invasivos, terapias antibióticas prolongadas, alimentación enteral tardía y nutrición parenteral extendida. Todos estos factores, además de la edad gestacional y posnatal, podrían influir en el desarrollo de la microbiota intestinal. Cabe destacar que también se ha considerado el tipo de alimentación (leche humana vs. fórmula), pero no se ha llegado a una conclusión firme debido a las pequeñas poblaciones reclutadas y las posibles variables contribuyentes diferentes (De Rose et al., 2024).

Los bebés prematuros están expuestos a mayores niveles de estrés que, además de un sistema inmunológico inmaduro, pueden contribuir a una mayor susceptibilidad a las infecciones, lo que lleva a tratamientos terapéuticos con antibióticos. Estos factores influyen en el desarrollo neurológico ya sea directamente, al favorecer los procesos inflamatorios, o indirectamente, al cambiar la composición del microbioma intestinal. Cabe destacar que estudios recientes han proporcionado evidencia de que el eje microbiota intestinal-inmune-cerebro puede desempeñar un papel en la lesión cerebral en bebés extremadamente prematuros y correlacionarse con el desarrollo neurológico a los dos años de edad (Cuna et al., 2021).

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una complicación gastrointestinal que afecta principalmente a los bebés prematuros y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. La ECN se caracteriza por una extensa necrosis del tejido intestinal, daño de las vellosidades intestinales y procesos inflamatorios excesivos en el contexto de un intestino altamente inmunorreactivo. Dado que la ECN es una enfermedad gastrointestinal, los sobrevivientes de la ECN pueden tener consecuencias de salud a largo plazo que afectan a órganos distantes, como el cerebro. De hecho, casi el 25% de los bebés recuperados de la ECN desarrollan microcefalia y retrasos graves en el desarrollo neurológico (Beharry et al., 2023).

La etiología de la ECN aún necesita ser esclarecida, aunque parece ser una enfermedad multifactorial, y la alimentación enteral, la prematuridad y la microbiota alterada representan las principales causas de su aparición. Una revisión sistemática sobre la disbiosis intestinal en bebés prematuros que preceden a la ECN mostró una mayor abundancia relativa de Proteobacteria y una menor abundancia relativa de Firmicutes y Bacteroidetes. También hubo evidencia de que los cambios en la

composición de la microbiota dependían de la edad de aparición de la ECN (Beharry et al., 2023).

Principales probióticos empleados en prematuros

Distintos metaanálisis analizaron las siguientes variables: mortalidad, ECN, sepsis tardía y tiempo para lograr nutrición enteral completa. Revelaron que el uso de cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *S. thermophilus*, disminuyó la mortalidad en los prematuros. Además, la presencia de ECN de grado II o superior se redujo, con la combinación de diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Del mismo modo, el riesgo para sepsis tardía fue significativamente menor con la combinación *Lactobacillus* + *Bifidobacterium*. De manera similar, se observó mejores condiciones para el tiempo requerido para lograr una nutrición enteral completa cuando se suministraron los siguientes probióticos: *L. reuteri*; la combinación de *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum* y *L. acidophilus*; y la combinación de *B. longum* y *L. rhamnosus* GG (Chi et al., 2021).

El probiótico administrado con mayor frecuencia fue *Lactobacillus* (71%), seguido de Ultimate Flora (especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), ABC Dophilus (especies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*) y Align (*Bifidobacterium*), en las 289 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) entre 1997 y 2016, Gray et al., demostraron que asoció con una disminución de las probabilidades de enterocolitis necrotizante y mortalidad, pero se observó un aumento de la infección por *Candida* (Gray et al., 2020).

En la revisión sistemática realizada por Vievermann et al., sobre el efecto de la suplementación con probióticos sobre la microbiota intestinal en lactantes muy prematuros, revelaron que las bifidobacterias y los lactobacilos fueron las cepas

probióticas más utilizadas. Que la suplementación probiótica a los bebés prematuros podría aumentar la abundancia de las cepas suplementadas con una disminución marcada de las especies potencialmente patógenas. Dichas alteraciones microbianas inducidas por los probióticos contribuirían a la disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante (Vievermanns et al., 2025).

Otro estudio, realizado por Sharif et al., que tuvo como objetivo determinar el efecto de los probióticos suplementarios sobre el riesgo de ECN y la mortalidad y morbilidad asociadas en lactantes muy prematuros o de muy bajo peso al nacer. Concluyeron que las preparaciones más comunes contenían *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces spp.* y *Streptococcus spp.*, solos o en combinación, y que, en esta población, los probióticos pueden tener poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante (Sharif et al., 2023).

La eficacia de los suplementos probióticos individuales es limitada en comparación con el uso combinado de probióticos. Para lograr un efecto óptimo en la salud de los bebés prematuros, se recomienda el uso combinado de prebióticos y probióticos, especialmente *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*. Fueron las conclusiones realizadas por Cheng Chi et al, en la comparación de suplementos probióticos con el placebo se disminuyó tasas de morbilidad por ECN (Chi et al., 2021).

En el estudio sobre la eficacia y riesgos de los probióticos en los bebés prematuros realizada por Belal et al., evaluaron la efectividad y los riesgos de los probióticos en lactantes nacidos antes de las 34 semanas de gestación y con un peso al nacer inferior a 1000 g., y concluyeron que los probióticos utilizados en las unidades neonatales canadienses fueron *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* y se asociaron con una menor mortalidad en los bebés prematuros y con bajo peso, con efectos limitados

sobre la enterocolitis necrotizante y la sepsis de aparición tardía (B. N. Alshaikh et al., 2025).

La encuesta realizada por Viswanathan et al., reveló que solo cuatro de los dieciséis probióticos identificados como administrados a bebés en UCIN habían sido evaluados. De manera similar a Hanna et al., encontramos que Similac® Probiotic Tri-Blend, compuesto de *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *B. lactis*, fue el probiótico más utilizado para la profilaxis. El estudio IMPRINT fue un ensayo clínico de fase 1 que demostró la seguridad y tolerabilidad de la administración de *B. longum* subespecie *infantis* EVC001 durante 21 días consecutivos en bebés sanos a término. El tercer más común fue Ultimate Flora TM (anteriormente, FloraBABY), que consta de *B. breve*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. infantis* y *B. longum* (Wala et al., 2024).

7. MARCO METODOLÓGICO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura, modificando ad hoc las pautas de PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reveviews and Meta Analysis*, partiendo de la pregunta de investigación estructurada mediante la estrategia PICO.

La pregunta de investigación se formuló de la siguiente manera: población – pacientes recién nacidos pretérmino; intervención – suplementación con probióticos; comparación – placebo o ninguna suplementación; resultados – severidad de desenlaces de salud (*Neonatal sepsis; enterocolitis, necrotizante; death; hypersensitivity; eczema; food intolerance; neurodevelopmental disorders; gastrointestinal diseases; growth*).

Por tanto se planteó la pregunta de investigación: **¿CUÁL ES EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIOTICOS EN LA SEVERIDAD DE DESENLACES DE SALUD DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO?**

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Fueron considerados ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en español e ingles durante el periodo enero 2014 – junio 2024, disponibles de forma completa o mediante el acceso de la biblioteca institucional en PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library.

Fueron excluidos aquellos trabajos que no pertenecieran a la categoría ECA, publicados antes de enero de 2014 o después de junio de 2024, que no estuvieran disponibles de forma completa o mediante el acceso de la biblioteca institucional.

FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente principal fue PubMed, a partir de la que se agregaron trabajos identificados en ScienceDirect y Cochrane Library, empleando la herramienta de búsqueda avanzada para ingresar la estrategia de búsqueda. La última búsqueda se realizó el 04 de julio de 2024. Finalmente se empleó la herramienta Epistemonikos para identificar ECA's adicionales.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda se construyó en base a los términos MeSH y operadores booleanos, esta fue:

Search: (Infant, premature) AND (Probiotics) Filters: Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, English, Spanish.

Se empleó la estrategia de búsqueda adicionando los descriptores *Neonatal sepsis; enterocolitis, necrotizante; death; hypersensitivity; eczema; food intolerance; neurodevelopmental disorders; gastrointestinal diseases; growth*, sin embargo no se obtuvo resultados, por cuanto se discriminó manualmente cada resultado en base a la presencia de los mencionados desenlaces.

PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Dos autores (GBOR y RRMF) evaluaron de forma independiente los ECA's para determinar su elegibilidad basándose en los títulos y resúmenes, seguido de la evaluación del texto completo.

Se seleccionó los ECA's que cumplieron los criterios de inclusión para la extracción de datos. Para la resolución de desacuerdos y controversias se contó con el voto dirimente del tercer autor (YAMT), cuando fue necesario. Se empleó la suit

ofimática Microsoft 365 – Excel, como instrumento para la recolección de los descritos más adelante en la presente metodología.

Se aplicó la estrategia de búsqueda identificando un total de 769 resultados (PubMed 63; ScienceDirect 592; Cochrane Library 177), de los que fueron eliminados 304 por no relacionarse con la pregunta de investigación. Los 465 resultados incluidos en la fase de cribado fueron revisados en base a título y resumen, eliminando 402 trabajos por identificarse que no estaban publicados de forma abierta; de los 63 resultados restantes se eliminó 43 por tratarse de publicaciones duplicadas, restando 20 trabajos, de los cuales se identificó 20 que no correspondían a ECA's. Se incluyó 13 ECA's obtenidos mediante el proceso descrito, siendo adicionados 4 más identificados en EPISTEMONIKOS, incluyéndose para su revisión final 17 ECA's (Figura 1).

PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

La extracción de datos se realizó de forma manual, con la lectura de los ensayos clínicos aleatorizados, tomando la siguiente información clave: autores; número de sujetos en grupo intervención; número de sujetos en grupo control; diseño; características de la intervención; duración; resultados.

Estos datos fueron incluidos en la tabla de síntesis narrativa (Tabla 1), mientras que se empleó el software GRADEpro para evaluar la certeza de la evidencia, con el mismo software se desarrolló una tabla de resumen de hallazgos (SoF) según el enfoque Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) (Tabla 2).

Figura 1.

Diagrama de flujo ejecutado en la investigación, en base a PRISMA

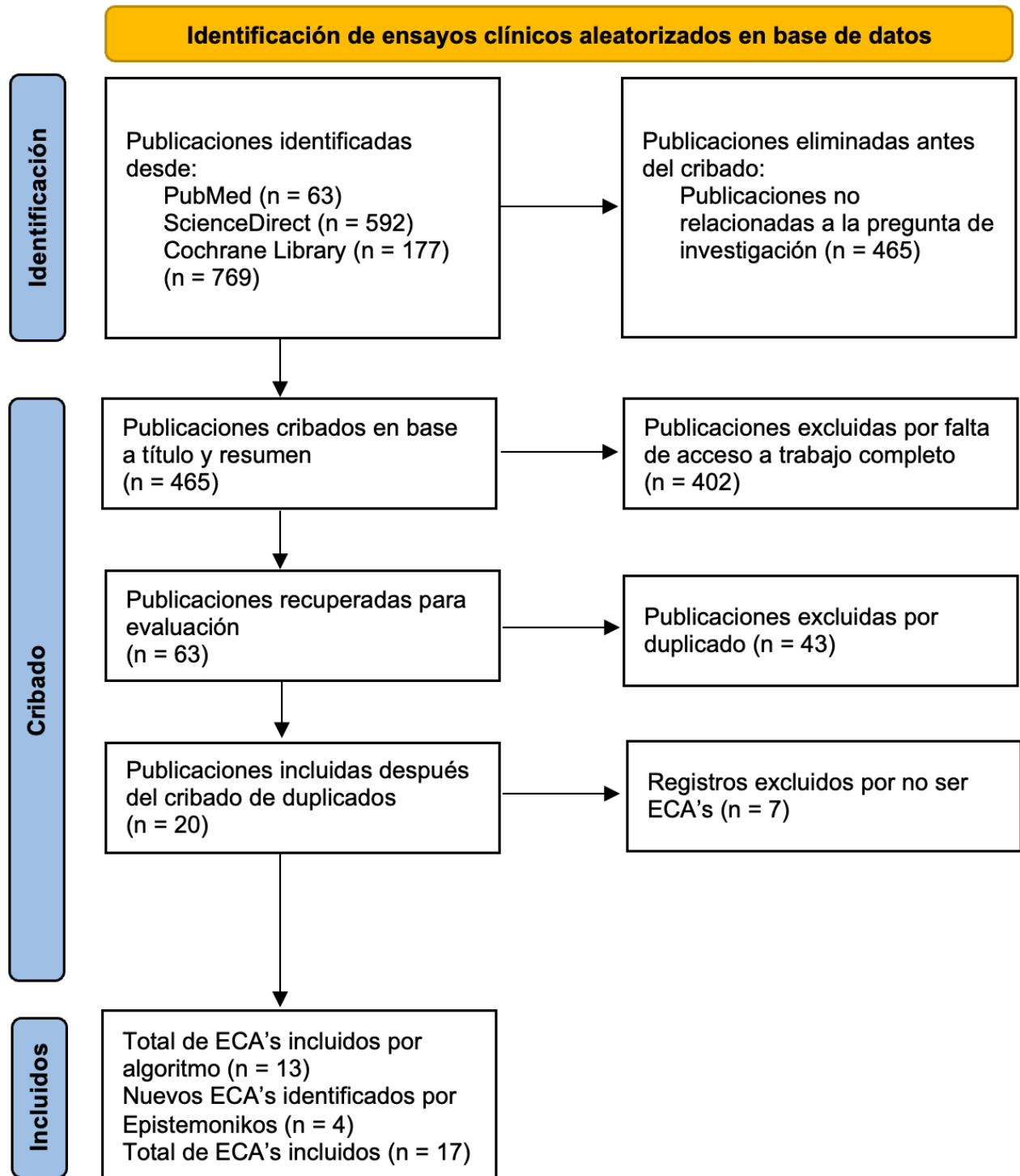


Tabla 1

Síntesis narrativa de los ensayos clínicos aleatorizados

Referencia	Grupo intervención	Grupo control	Diseño	Intervención	Duración	Resultados
Costeloe y colaboradores, 2016(Costeloe et al., 2016)	650	660	Ensayo clínico aleatorizado	1 ml de <i>B. breve</i> BBG-001 en fórmula infantil Neocate® (Nutricia Ltd, Trowbridge, Reino Unido) diluida a 1/8 de concentración, con una dosis de 6.7×10^7 a 6.7×10^9 unidades formadoras de colonias administrada por vía enteral.	Desde el nacimiento hasta las 36 semanas de vida, muerte o alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.	No hubo evidencia de beneficio, existiendo muy poca diferencia en porcentajes entre el grupo de intervención con el de control. Por lo tanto, no se apoya el uso rutinario de probióticos en bebés prematuros.
Sowden, Van Wissenbruch y colaboradores, 2022 (Sowden, van Weissenbruch, et al., 2022)	100	100	Ensayo clínico aleatorizado	0.2 ml de LabinicTM (<i>Lactobacillus acidophilus</i> – 0,67 mil millones de unidades formadoras de colonias, <i>Bifidobacterium bifidum</i> – 0,67, y <i>Bifidobacterium infantis</i> – 0,67) una vez al día por 28 días	Desde el nacimiento hasta las 28 semanas de vida, muerte o alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.	El uso de un probiótico multicepas reduce efectivamente el tiempo necesario para alcanzar la alimentación completa, disminuye el desarrollo de intolerancias alimentarias, el número de días, así como el número de episodios de emesis observados, días con distensión abdominal,

						número de días en ayuno absoluto (NPO) e incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) en comparación con un placebo.
Güney-Varal y colaboradores, 2017 (Güney-Varal et al., 2017)	70	40	Ensayo clínico aleatorizado	Simbiótico multi-cepa <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 4.1x10 ⁸ UFC, <i>Lactobacillus casei</i> 8.2x10 ⁸ UFC, <i>Lactobacillus plantorum</i> 4.1x10 ⁸ UFC, <i>Bifidobacterium animalis</i> 4.1x10 ⁸ UFC, 383 mg de fructooligosacáridos y 100 mg de galactooligosacáridos, por vía enteral una vez al día	Inició entre el 2do y 7mo día postnatal, en función de progresión de tolerancia oral, hasta un promedio de 36.5 días.	El uso de cepas probióticas en formas combinadas de múltiples cepas y múltiples especies a dosis más altas y durante una duración prolongada tuvo efectos positivos sobre las complicaciones gastrointestinales, incluida ECN, la sepsis y la mortalidad en bebés prematuros.
Alshaikh y colaboradores, 2022 (B. Alshaikh et al., 2022)	31	31	Ensayo clínico aleatorizado abierto	Florababy (Rener Life, Canada): <i>Bifidobacterium breve</i> HA-129 – 1.2 billones de UFC; <i>Bifidobacterium bifidum</i> HA-132 – 800 millones de UFC; <i>Bifidobacterium longum subsp. Infantis</i> HA-116	Desde el nacimiento hasta las 37 semanas de vida, muerte o alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.	La suplementación con probióticos multicepas en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer durante la hospitalización en la UCIN podría mejorar la tolerancia alimentaria y reducir

				<p>– 600 millones de UFC; <i>Bifidobacterium longum subsp. longum</i> HA-135</p> <p>– 400 millones de UFC; <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> HA-111 – 1 billon de UFC, administrado por vía enteral una vez al día.</p>		<p>la posibilidad de desarrollar de intolerancia a las proteínas de la leche de vaca.</p>
<p>Sowden, van Niekerk y colaboradores, 2022 (Sowden, van Niekerk, et al., 2022)</p>	100	100	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>0.2 ml de LabinicTM (<i>Lactobacillus acidophilus</i> – 0,67 mil millones de unidades formadoras de colonias, <i>Bifidobacterium bifidum</i> – 0,67, y <i>Bifidobacterium infantis</i> – 0,67) una vez al día por 28 días</p>	<p>Desde el nacimiento hasta las 28 semanas de vida, muerte o alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.</p>	<p>El uso de un probiótico de múltiples cepas tiene un efecto positivo en el tiempo para alcanzar los alimentos completos. El probiótico tuvo una mejoría en el cambio de puntuación Z en el peso, disminuyendo potencialmente la restricción del crecimiento postnatal.</p>
<p>Indrio y colaboradores, 2017 (Indrio et al., 2017)</p>	30	30	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>5 gotas de suplemento probiótico que contiene <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 a dosis de 1×10^8 UFC, una vez al día</p>	<p>Desde el nacimiento hasta las 30 semanas de vida, muerte o alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.</p>	<p>La suplementación con <i>L. reuteri</i> DSM 17938 es efectivo en la prevención de la intolerancia a la alimentación y mejor el desarrollo de la función motora intestinal e inmune en</p>

						recién nacidos prematuros alimentados con biberón; además de reducir costos para el servicio de atención médica.
Cui y colaboradores, 2019 (Cui et al., 2019)	45	48	Ensayo clínico aleatorizado	5 gotas de suplemento probiótico que contiene <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 a dosis de 1×10^8 UFC, una vez al día	Desde la primera alimentación hasta el alta, con una duración mínima de 7 días	La suplementación con <i>L. reuteri</i> DSM 17938 puede reducir el reflujo diario, acortar el tiempo inicio de alimentación oral total, mejorar la tolerancia alimentaria temprana, acelerar los aumentos de peso corporal, longitud y circunferencia de cabeza, y acortar la duración de la estancia hospitalaria en bebés prematuros alimentados con fórmula infantil.
Totsu y colaboradores, 2014 (Totsu et al., 2014)	119	114	Ensayo clínico aleatorizado	<i>Bifidobacterium bifidum</i> OLB 6378, aproximadamente 2.5×10^9 UFC. El probiótico se dividió aproximadamente por la mitad, y cada porción	Inició dentro de las primeras 48h posteriores al nacimiento hasta que alcanzaron los 2000g de peso.	El uso de <i>Bifidobacterium bifidum</i> OLB 6378 en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer aceleró el

				se suspendió en 0,5 ml de agua tibia, leche materna o fórmula infantil. <i>B. bifidum</i> luego se administró a través de un catéter de nutrición enteral dentro de las 48 h después del nacimiento. Después de la primera dosis, <i>B. bifidum</i> se administró a bebés dos veces al día hasta que el peso corporal alcanzó los 2000 g.		establecimiento de la alimentación enteral sin aumentar la morbilidad. Se evidencia disminución significativa en la sepsis de aparición tardía.
Gómez-Rodríguez y colaboradores, 2019 (Gómez-Rodríguez et al., 2019)	45 Mono-especie 45 Multi-especie	0	Ensayo clínico aleatorizado	Grupo mono-especie: recibieron una vez al día <i>Lactobacillus acidophilus boucardia</i> en cantidad de 1×10^9 UFC. Grupo multi-especie: <i>Lactobacillus acidophilus</i> 1×10^9 UFC, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 4.4×10^8 UFC, <i>Lactobacillus casei</i> 1×10^9 UFC, <i>Lactobacillus plantroom</i> 1.76×10^8 UFC, <i>Bifidobacterium infantis</i> 2.76×10^7 UFC,	Desde el día 5 de vida hasta tres semanas después de iniciada la intervención.	No se encontró diferencias en la incidencia de enterocolitis necrotizante entre el grupo suplementado con <i>L. acidophilus boucardii</i> y el grupo con suplementación probiótica multi-especie.

				<i>Streptococcus thermophilus</i> 6.6x10 ⁵ UFC		
Xu y colaboradores, 2016 (Xu et al., 2016)	51	49	Ensayo clínico aleatorizado	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745 administrado dos veces al día, en una cantidad aproximada de 10 ⁹ unidades formadoras de colonias por cada dosis, el máximo periodo de estudio fue 28 días, y el mínimo 7 días.	Se administró a los 2.63 días de vida (46 bebés en 3 días y 5 bebés entre los días 4 y 6), hasta un promedio de 25.3 días.	El uso profiláctico de <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 en recién nacidos prematuros acelera el aumento de peso y mejora la tolerancia a la alimentación; y en consecuencia a un mejor crecimiento general de estos.
Huang y colaboradores, 2016 (Huang et al., 2016)	32 BIFICO 30 Prebiotico	32	Ensayo clínico aleatorizado	Suplemento probiótico BIFICO que contiene >1.0x10 ⁷ UFC de <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium</i> . El grupo prebiótico recibió dos veces al día un prebiótico local cuyas características no se describen en el trabajo.	Desde el nacimiento hasta 6 meses de vida.	El uso profiláctico de BIFICO puede disminuir eficazmente la ocurrencia de infecciones entéricas neonatales y puede ser empleada en la práctica clínica.
Aslamzai y colaboradores, 2023 (Aslamzai et al., 2023)	42	42	Ensayo clínico aleatorizado	Suplemento (media dosificación) probiótico de <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Clostridium butyricum</i> , 25x10 ⁸ UFC, dos veces al día	Desde el día 4 de vida hasta completar 3 semanas de suplementación probiótica, o	La suplementación combinada con <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Clostridium butyricum</i> aumentan significativamente el

					tuvieran alta hospitalaria o muerte, lo que sucediera primero.	peso diario y disminuyen el tiempo para alcanzar las comidas completas y los días de admisión.
Hu y colaboradores, 2022 (Hu et al., 2022)	55	45	Ensayo clínico aleatorizado	Suplementación con un paquete de <i>S. boulardii</i> , 1.3×10^9 UFC, diario por 15 días, más fototerapia 12 horas al día; versus solo fototerapia 12 horas al día.	Desde el momento en que se indicó iniciar fototerapia hasta 15 días después de su inicio.	La suplementación de <i>S. boulardii</i> es efectiva en la reducción del tiempo de fototerapia, resolución de la ictericia y niveles de bilirrubina en sangre, siendo los dos primeros próximos a la mitad de los valores en sujetos no suplementados.
Tanaka y colaboradores, 2024 (Tanaka et al., 2024)	13 (Bifidobacterium breve M16-V + 1-kestose)	13 (Bifidobacterium breve M16-V + lactulosa)	Ensayo clínico aleatorizado	Ambos grupos recibieron <i>Bifidobacterium breve</i> M16-V a dosis de 5×10^8 UFC cada día. Grupo intervención recibió como prebiótico 1-kestose 0.3g; mientras el grupo control recibió 0.2g de lactulosa.	Se inició la suplementación desde el día 1 de vida hasta el cumplimiento de 28 días de vida, muerte o alta hospitalaria.	El recuento total de bacterias fue significativamente mayor en el grupo de 1-kestose, con tendencia a menor colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> a los 28 días. No se reportó diferencias significativas entre ambos grupos en diversidad bacteriana

						ni cantidad de <i>Bifidobacterium spp.</i>
Dongol Singh y colaboradores, 2017 (Dongol Singh et al., 2017)	37	35	Ensayo clínico aleatorizado	<p>Se suplementó <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCR 35, sin embargo, no se especifica en forma de UFC</p> <p>Neonatos con peso mayor a 1500g: 0.8mg (1/2 sobre) disuelto en 2ml de leche materna extraída, dos veces al día.</p> <p>Neonatos con peso menor a 1500g: 0.4mg (1/4 de sobre) disuelto en 1ml de leche materna extraída, dos veces al día.</p>	Desde el día 2 de vida, junto con el inicio de la administración de leche materna extraída, hasta que se alcanzara alimentación enteral complete.	La suplementación con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCR 35 no evidencia diferencia estadísticamente significativa versus el placebo en la reducción de incidencia de ECN. Sin embargo, si se evidencia reducción en el número de casos.
Zhang y colaboradores, 2017 (Zhang et al., 2017)	Grupo B: 80 (<i>Bacillus subtilis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>) Grupo C: 80 (<i>Sccharomyces boulardi</i>)	80	Ensayo clínico aleatorizado	<p>Grupo B: <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> 0.33 de frasco de 1g por toma, dos veces al día, más tratamiento rutinario y mosapride.</p> <p>Grupo C: <i>Saccharomyces boulardii</i> 0.125g (medio paquete de 0.25g) una vez al día, más</p>	Inició durante las primeras 24 horas de vida, al ingreso a la UCIN, y se mantuvo durante toda la hospitalización, con un mínimo de 2 semanas, hasta alcanzar	La suplementación con los probióticos estudiados, más mosapride, fue significativamente más eficaz que el tratamiento estándar solo sin probióticos en mayor secreción de gastrina al día 14 como indicador de maduración

				<p>tratamiento rutinario y mosapride</p> <p>En ambos casos mosapride 0.5mg por toma 3 veces al día.</p>	<p>el alta médica o Muerte.</p>	<p>gastrointestinal, reducción más rápida de la bilirrubina total e indirecta con menor duración de la ictericia, menor incidencia de intolerancia alimentaria y síntomas digestivos, mayor ganancia ponderal diaria y mayor crecimiento de perímetro cefálico en 2 semanas, menor tiempo para recuperar el peso de Nacimiento, reducción significativa de complicaciones nutricionales, incluyendo colestasis por nutrición parenteral, sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y bilirrubinemia.</p>
<p>Ullah y colaboradores, 2024 (Ullah et al., 2024)</p>	<p>51</p>	<p>51</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>Se suplementó con <i>Lactobacillus spp.</i>, y <i>Bifidobacterium spp.</i>, sin embargo, el artículo no especifica</p>	<p>Durante las primeras 24 horas de vida, al ingreso a la UCIN, hasta</p>	<p>Se evidenció una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de</p>

				concentración en UFC ni otra medida; se administró una vez al día.	alcanzar las 36 semanas de edad postmenstrual, alta hospitalaria o muerte, lo que ocurriera primero.	enterocolitis necrotizante, mejora en la incidencia de sepsis de aparición tardía, mayor ganancia de peso diario y estancia hospitalaria más corta. La mortalidad fue porcentualmente menor pero no estadísticamente significativa.
--	--	--	--	--	--	---

Fuente: Ensayos clínicos aleatorizados obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda.

Autores: Mera-Flores, RR; Ochoa Ramírez GB.

Tabla 2

Resumen de hallazgos en base a GRADE

Desenlaces	No de participantes	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo asumido	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con probióticos
Desarrollo de sepsis de inicio tardío evaluado con : Incidencia de sepsis de inicio tardío seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	1310 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.97 (0.73 a 1.29)	117 por 1,000	4 menos por 1,000 (32 menos a 34 más)
Desarrollo de sepsis de inicio tardío evaluado con : Incidencia de sepsis de inicio tardío seguimiento: rango 2 días a 36.5 días	110 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ³	⊕⊕⊕⊕ Alta	no estimable	350 por 1,000	350 menos por 1,000 (350 menos a 350 menos)
Desarrollo de sepsis una semana después del nacimiento evaluado con : Incidencia de sepsis seguimiento: rango 1 días a 92 días	233 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderado ^f	no estimable	88 por 1,000	88 menos por 1,000 (88 menos a 88 menos)
Desarrollo de sepsis evaluado con : Incidencia de sepsis seguimiento: rango 2.63 días a 25.3 días	100 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁶	⊕⊕○○ Baja ^g	no estimable	122 por 1,000	122 menos por 1,000 (122 menos a 122 menos)

Desarrollo de sepsis de inicio tardío evaluado con : Incidencia de sepsis de inicio tardío seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	102 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹¹	⊕⊕⊕○ Moderado ^l	no estimable	294 por 1,000	294 menos por 1,000 (294 menos a 294 menos)
Desarrollo de enterocolitis necrotizante evaluado con : Incidencia de ECN seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	1310 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.93 (0.68 a 1.27)	100 por 1,000	7 menos por 1,000 (32 menos a 27 más)
Desarrollo de enterocolitis necrotizante evaluado con : Incidencia de ECN seguimiento: rango 1 días a 28 semanas	200 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	no estimable	50 por 1,000	50 menos por 1,000 (50 menos a 50 menos)
Desarrollo de enterocolitis necrotizante estadio ≥ 2 evaluado con : Incidencia de ECN ≥ 2 seguimiento: rango 2 días a 36.5 días	110 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ³	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	no estimable	100 por 1,000	100 menos por 1,000 (100 menos a 100 menos)
Desarrollo de enterocolitis necrotizante evaluado con : Incidencia de NEC seguimiento: rango 2 días a Alcanzar alimentación enteral completa	72 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁹	⊕○○○ Muy baja ^{f,i}	no estimable	286 por 1,000	286 menos por 1,000 (286 menos a 286 menos)

Desarrollo de enterocolitis necrotizante evaluado con : Incidencia de ECN seguimiento: rango 1 días a 2 semanas	160 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^{10,j}	⊕⊕⊕○ Moderado ^k	no estimable	150 por 1,000	150 menos por 1,000 (150 menos a 150 menos)
Desarrollo de enterocolitis necrotizante evaluado con : Incidencia de ECN seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	102 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹¹	⊕⊕⊕○ Moderado ^l	no estimable	216 por 1,000	216 menos por 1,000 (216 menos a 216 menos)
Desarrollo de intolerancia alimentaria evaluado con : Incidencia de DIA seguimiento: rango 1 días a 28 semanas	200 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²	⊕⊕⊕⊕ Alta	OR 0.11 (0.04 a 0.30)	350 por 1,000	294 menos por 1,000 (329 menos a 211 menos)
Desarrollo de intolerancia alimentaria evaluado con : Incidencia de DIA seguimiento: rango 2 días a 36.5 días	110 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ³	⊕⊕⊕⊕ Alta	no estimable	775 por 1,000	775 menos por 1,000 (775 menos a 775 menos)
Desarrollo de intolerancia alimentaria evaluado con : Incidencia de DIA seguimiento: rango 4 días a 21 días	84 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁸	⊕⊕○○ Baja ^h	RR 0.59 (-- a --)	119 por 1,000	49 menos por 1,000 (119 menos a 119 menos)
Desarrollo de intolerancia alimentaria evaluado con : Incidencia de DIA seguimiento: rango 1 días a 2 semanas	160 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^{10,j}	⊕⊕⊕○ Moderado ^k	no estimable	350 por 1,000	350 menos por 1,000 (350 menos a 350 menos)

Desarrollo de muerte antes del alta hospitalaria evaluado con : Incidencia de muerte seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	1310 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.93 (0.67 a 1.30)	88 por 1,000	6 menos por 1,000 (29 menos a 26 más)
Desarrollo de muerte antes del alta hospitalaria evaluado con : Incidencia de muerte seguimiento: rango 2 días a 36.5 días	110 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ³	⊕⊕⊕⊕ Alta	OR 71.50 (3.94 a 1294.73)	225 por 1,000	729 más por 1,000 (309 más a 772 más)
Desarrollo de muerte antes del alta hospitalaria evaluado con : Incidencia de muerte seguimiento: rango 4 días a 21 días	84 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁸	⊕⊕○○ Baja ^h	RR 0.67 (-- a --)	71 por 1,000	24 menos por 1,000 (71 menos a 71 menos)
Desarrollo de perforación intestinal espontánea evaluado con : Incidencia de PIE seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	1300 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 1.30 (0.71 a 2.30)	6 por 1,000	2 más por 1,000 (2 menos a 8 más)
Lograr alimentación enteral completa evaluado con : Número de pacientes que alcanzan AEC seguimiento: rango 1 días a 36 semanas	1309 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.91 (0.79 a 1.06)	938 por 1,000 ^a	84 menos por 1,000 (197 menos a 56 más)
Uso de formula extensamente hidrolizada o a base de aminoácidos	62 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ Baja ^{d,e}	no estimable	516 por 1,000	516 menos por 1,000

evaluado con : Número de pacientes seguimiento: rango 1 días a 6 meses de edad gestacional corregida	controlado aleatorizado)) ^{4,d}				(516 menos a 516 menos)
Hematoquecia sin enterocolitis necrotizante (enterocolitis inducida por proteínas) desde el nacimiento hasta el alta evaluado con : Incidencia de enterocolitis inducida por proteínas seguimiento: rango 1 días a 6 meses de edad gestacional corregida	62 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁴	⊕⊕○○ Baja ^{d,e}	no estimable	226 por 1,000	226 menos por 1,000 (226 menos a 226 menos)
Fracaso en establecer alimentación enteral total a los 21 días después del nacimiento evaluado con : Incidencia de falla seguimiento: rango 1 días a 92 días	233 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderado ^f	no estimable	140 por 1,000	140 menos por 1,000 (140 menos a 140 menos)
Incidencia de síntomas gastrointestinales evaluado con : Aparición de vómitos, residuo gástrico, distensión abdominal seguimiento: rango 2.63 días a 25.3 días	100 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁶	⊕⊕○○ Baja ^g	no estimable	204 por 1,000	204 menos por 1,000 (204 menos a 204 menos)
Desarrollo de infección intestinal evaluado con : Incidencia de infección intestinal	64 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁷	⊕⊕⊕⊕ Alta	no estimable	281 por 1,000	281 menos por 1,000 (281 menos a 281 menos)

seguimiento: rango 1 días a 6 meses					
Desarrollo de septicemia neonatal evaluado con : Incidencia de septicemia seguimiento: rango 1 días a 2 semanas	160 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^{10,j}	⊕⊕⊕○ Moderado ^k	no estimable	175 por 1,000	175 menos por 1,000 (175 menos a 175 menos)

Fuente: Ensayos clínicos aleatorizados obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda.

Autores: Mera-Flores, RR; Ochoa Ramírez GB, mediante el software GRADEpro.

Explicaciones:

a. Muertes antes de alcanzar alimentación enteral completa = 37

b. Aunque los resultados fueron clínicamente relevantes (NEC: 0% en probiótico vs. 5% en placebo), el número total de eventos fue muy bajo (solo 5 casos de NEC). Esto limita la precisión de la estimación del efecto.

c. Solo hubo 4 casos en el grupo control y 0 en el grupo intervención, lo que limita la precisión del estimador y genera un intervalo de confianza amplio para el efecto real.

d. ECA abierto, sin placebo en grupo control.

e. No se reporta el IC del efecto; podría existir sobreestimación del efecto en una muestra pequeña.

f. Prueba de asociación estadística no significativa.

g. El número total de eventos es muy bajo en relación con la muestra total; no se reporta intervalo de confianza; el resultado es cercano a la significancia estadística.

h. El número total de eventos es bajo con relación a la muestra, no dispone de intervalo de confianza y el p valor no es significativo

i. No se especifica si la aleatorización fue oculta o no; se declara que se pudo asegurar el almacenamiento óptimo de los probióticos.

j. En el trabajo de estos autores se evaluó dos intervenciones probióticas distintas, ambas con resultados significativos, sin embargo, para los fines de esta investigación se escoge un solo grupo (*Sccharomyces boulardi*)

k. No se reportan intervalos de confianza

l. n relativamente pequeño

Referencias de la tabla 2

1. Costeloe, K., Bowler, U., Brocklehurst, P., Hardy, P., Heal, P., Juszczak, E., King, A., Panton, N., Stacey, F., Whitley, A., Wilks, M., & Millar, M. R.. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial.. Technology Assessment (Winchester, England); 2016.

-
2. Sowden, M., van Weissenbruch, M. M., Bulabula, A. N. H., van Wyk, L., Twisk, J., & van Niekerk, E.. Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates.. *Nutrients*; 2022.
 3. Güney-Varal, İ., Köksal, N., Özkan, H., Bağcı, O., & Doğan, P.. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit.. *The Turkish Journal of Pediatrics*; 2017.
 4. Alshaikh, B., Samara, J., Moossavi, S., Ferdous, T., Soraisham, A., Dersch-Mills, D., Arrieta, M. C., & Amin, H.. Multi-strain probiotics for extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatric Research* ; 2022.
 5. Totsu, S., Yamasaki, C., Terahara, M., Uchiyama, A., & Kusuda, S.. Bifidobacterium and enteral feeding in preterm infants: cluster-randomized trial.. *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society*; 2014.
 6. Xu, L., Wang, Y., Wang, Y., Fu, J., Sun, M., Mao, Z., & Vandenplas, Y.. A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants.. *Jornal de Pediatria*; 2016.
 7. Huang, N. N., Wang, G. Z., Wang, J. F., & Yuan, Y. X.. Risk factors for neonatal nosocomial enteric infection and the effect of intervention with BIFICO.. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2016.
 8. Aslamzai, M., Hamidi, M. F., & Halimi, A.. The effects of dual-strain probiotics on the weight gain in premature neonates of Kabul City: A randomized clinical trial.. *Global Pediatrics*; 2023.
 9. Dongol Singh, S. S., Klobassa, D. S., Resch, B., Urlesberger, B., & Shrestha, R. Pb.. Placebo Controlled Introduction of Prophylactic Supplementation of Probiotics to Decrease the Incidence of Necrotizing Enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal.. *Kathamandu University Medical Journal*; 2017.
 10. Zhang, A. M., Sun, Z. Q., & Zhang, L. M.. Mosapride combined with probiotics on gastrointestinal function and growth in premature infants.. *Experimental and Therapeutic Medicine*; 2017.
 11. Ullah, S., Khan, I., LNU, A., Khan, J. U., Syed, A., Shafiq, F., Khan, M., Khan, F. R., Ullah, S., Khan, I., Khan, A., II, J. U. Khan, Syed, A., Shafiq, F., Khan, M., & Khan, F. R.. Probiotics vs. Placebo: Preventing Necrotizing Enterocolitis in a Premature Infant.. *Cureus*; 2024.

Se incluyeron un total de diecisiete ensayos clínicos aleatorizados (ECA's) que evaluaron la suplementación con diferentes formulaciones probióticas en recién nacidos pretérmino, comparados con placebo u otras formas de intervención activa, con el objetivo de reducir la incidencia de complicaciones gastrointestinales y sistémicas.

En el estudio de Costeloe et al. (2016), de diseño multicéntrico y con un tamaño muestral de 1310 neonatos, se evaluó el efecto del probiótico *Bifidobacterium breve* BBG-001 administrado en fórmula diluida desde el nacimiento hasta la semana 36 de vida, el alta hospitalaria o la muerte. Los resultados no evidenciaron diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control en relación con la incidencia de sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante (ECN) ni mortalidad. El estudio concluyó que no se halló evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de esta cepa en neonatos prematuros.

El ECA de Sowden et al. (2022) incluyó a 200 recién nacidos a quienes se les administró un probiótico multicepa (Labinic™), compuesto por *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium infantis*, una vez al día durante 28 días. Se reportó una reducción en la incidencia de enterocolitis necrotizante, intolerancia alimentaria y síntomas gastrointestinales como distensión abdominal y emesis. Además, los neonatos que recibieron el probiótico alcanzaron alimentación enteral completa en menor tiempo que aquellos del grupo control.

Güney-Varal et al. (2017) condujeron un ensayo en 110 neonatos, utilizando una combinación simbiótica de múltiples cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, además de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos. La intervención, iniciada entre el segundo y séptimo día de vida y mantenida durante un promedio de 36.5 días,

demostró una disminución en la incidencia de ECN, sepsis y mortalidad en el grupo intervención, sugiriendo un efecto potencialmente protector de las combinaciones multicepa y de administración prolongada.

Por su parte, Alshaikh et al. (2022) evaluaron a 62 neonatos de muy bajo peso al nacer, administrando una mezcla probiótica comercial multicepa (Florababy®), la cual contenía distintas especies de *Bifidobacterium* y *Lactocaseibacillus rhamnosus*. La suplementación se asoció con una mejora en la tolerancia alimentaria y una menor incidencia de manifestaciones compatibles con alergia a proteína de leche de vaca, sin efectos adversos graves reportados.

Un segundo estudio de Sowden et al., también publicado en 2022, evaluó los efectos del mismo probiótico multicepa Labinic™ sobre el crecimiento neonatal. Además de confirmar los beneficios sobre la tolerancia alimentaria, este estudio observó una mejoría significativa en la puntuación Z del peso, indicando un menor grado de restricción del crecimiento postnatal en el grupo intervención.

Indrio et al. (2017) realizaron un estudio con 60 recién nacidos, administrando *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 desde el nacimiento hasta la semana 30 de vida. Los resultados indicaron una menor incidencia de intolerancia alimentaria en el grupo intervención, así como una mejora en la función intestinal, y una potencial reducción en los costos hospitalarios derivados del cuidado neonatal.

El estudio de Cui et al. (2019), con 93 participantes, también empleó *L. reuteri* DSM 17938 en neonatos alimentados con fórmula. Se observaron beneficios en cuanto a la disminución de episodios de reflujo, mejoría en la tolerancia alimentaria y mayor rapidez en el incremento de peso, talla y circunferencia cefálica. Además, se

documentó una reducción en la duración de la estancia hospitalaria en los neonatos del grupo intervención.

Totsu et al. (2014) incluyeron a 233 neonatos prematuros en un ensayo que evaluó *Bifidobacterium bifidum* OLB 6378, administrado dos veces al día hasta que los neonatos alcanzaran los 2000 g de peso. Los resultados mostraron una aceleración significativa en el establecimiento de la alimentación enteral y una disminución en la incidencia de sepsis de aparición tardía, sin un aumento concomitante de otras complicaciones.

En un estudio realizado por Gómez-Rodríguez et al. (2019), se compararon dos grupos de intervención: uno que recibió un probiótico monoespecie (*Lactobacillus acidophilus*) y otro que recibió una combinación multiespecie de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus thermophilus*. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ECN entre ambos grupos. Este estudio no incluyó un grupo control con placebo.

Xu et al. (2016) evaluaron a 100 neonatos prematuros, a quienes se les administró *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 durante un promedio de 25 días. El grupo intervención presentó mejoría en la tolerancia a la alimentación, mayor aumento de peso y un patrón de crecimiento general más favorable, sin efectos adversos relacionados con la suplementación.

En el estudio de Huang et al. (2016), con 64 neonatos, se investigó el uso del suplemento probiótico BIFICO, que contenía *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium*. Se reportó una disminución significativa en la incidencia de infecciones entéricas nosocomiales en el grupo intervención. No se evaluaron otros desenlaces como ECN o mortalidad.

Aslamzai et al. (2023) realizaron un ensayo clínico con 84 neonatos a quienes se administró una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Clostridium butyricum* durante tres semanas. Se observó un aumento significativo en el peso diario, una reducción en el tiempo necesario para alcanzar alimentación completa y una menor duración de la estancia hospitalaria.

Hu et al. (2022) evaluaron la administración de *S. boulardii* en combinación con fototerapia en neonatos con ictericia. Si bien el objetivo principal del estudio no fue evaluar desenlaces gastrointestinales, se observó una reducción significativa en el tiempo de resolución de la ictericia y en los niveles de bilirrubina sérica. No se reportaron complicaciones digestivas en el grupo intervención.

En el ensayo de Tanaka et al. (2024), 26 neonatos recibieron *Bifidobacterium breve* M16-V combinado con diferentes prebióticos (1-kestose versus lactulosa). Ambos grupos recibieron el mismo probiótico, variando únicamente el tipo de prebiótico. Se observó una mayor colonización bacteriana en el grupo que recibió 1-kestose, sin diferencias significativas en otros desenlaces clínicos.

Dongol Singh et al. (2017) incluyeron a 72 neonatos en un estudio que evaluó la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* LCR 35 desde el segundo día de vida hasta alcanzar alimentación enteral completa. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECN, el número absoluto de casos fue menor en el grupo intervención.

Zhang et al. (2017) evaluaron dos grupos de intervención en un total de 160 neonatos: uno que recibió *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecium*, y otro que recibió *S. boulardii*, ambos en combinación con mosapride. Se reportaron beneficios similares en ambos grupos, incluyendo mayor maduración gastrointestinal, mayor secreción de

gastrina, reducción en la duración de la ictericia, menor incidencia de intolerancia alimentaria, mejor ganancia de peso y menor incidencia de complicaciones infecciosas como sepsis y ECN.

Por último, el estudio de Ullah et al. (2024) evaluó a 102 neonatos a quienes se les administraron cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* no especificadas. La intervención se inició dentro de las primeras 24 horas de vida y se mantuvo hasta la semana 36, el alta hospitalaria o la muerte. Se reportó una reducción significativa en la incidencia de enterocolitis necrotizante y sepsis de aparición tardía, así como una ganancia de peso más favorable y menor duración de hospitalización.

8. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo determinar la efectividad de la suplementación con probióticos y la severidad de las complicaciones de recién nacidos pretérmino. A diferencia de revisiones que incluyen metaanálisis cuantitativo, este trabajo optó por una síntesis narrativa estructurada, debido a la heterogeneidad clínica y metodológica observada entre los estudios incluidos. Los resultados se presentaron en la tabla 2, incluyendo los desenlaces dicotómicos más relevantes, evaluando la certeza de la evidencia según el enfoque GRADE y considerando los efectos absolutos y relativos reportados por los ECA's.

1. Sepsis de inicio tardío

La sepsis neonatal de inicio tardío constituye una de las principales causas de morbimortalidad en neonatos pretérmino. La intervención con probióticos no mostró una reducción significativa del riesgo en los estudios con mayor tamaño muestral. En el ECA de Costeloe et al. (2016), que incluyó a 1310 neonatos, el riesgo relativo (RR) fue de 0.97 (IC 95%: 0.73 a 1.29), con una certeza alta según la metodología GRADE. Este resultado indica que el uso de probióticos no proporciona un beneficio clínicamente significativo para prevenir la sepsis tardía en este contexto. No obstante, otros estudios de menor tamaño, como el de Totsu et al. (2014), reportaron una disminución relevante en la incidencia de sepsis en el grupo de intervención, aunque sin intervalos de confianza reportados, limitando la precisión de estos hallazgos.

En estudios de menor escala, como el de Ullah et al. (2024), la reducción de casos de sepsis fue marcada, con diferencias absolutas cercanas a 294 casos menos por cada 1000 recién nacidos. Sin embargo, la certeza fue moderada, y en algunos casos no fue posible estimar el efecto relativo. En conjunto, estos hallazgos sugieren

que, si bien los probióticos podrían tener un efecto protector en ciertos escenarios clínicos, la evidencia aún no es suficientemente robusta para recomendar su uso sistemático con este objetivo específico.

2. Enterocolitis necrotizante (ECN)

La ECN es una complicación grave, muchas veces fatal, en neonatos prematuros. Varios estudios incluidos en esta revisión evaluaron este desenlace como resultado primario o secundario. El ECA más robusto, nuevamente de Costeloe et al. 2016, reportó un RR de 0.93 (IC 95%: 0.68 a 1.27), con certeza alta. Aunque el efecto no fue estadísticamente significativo, sí se observa una tendencia a la reducción de casos en el grupo intervención. Cabe resaltar que otros estudios con menor tamaño muestral, como el de Sowden et al. (2022), observaron un efecto clínico más marcado (reducción del 100% en incidencia), aunque el número total de eventos fue bajo, lo que reduce la precisión del estimador (certeza moderada).

En estudios como el de Güney-Varal et al. (2017), donde se utilizó una combinación multiespecie de probióticos a dosis elevadas, también se documentó una menor incidencia de ECN. Esta observación apoya la hipótesis de que las formulaciones multicepa podrían ser más efectivas, particularmente cuando se administran en las primeras etapas del período neonatal.

De manera complementaria, el análisis GRADE indica una reducción absoluta de hasta 216 casos por cada 1000 nacidos en algunos estudios, lo cual resulta clínicamente relevante, especialmente en contextos hospitalarios con alta incidencia de ECN. No obstante, estas cifras deben ser interpretadas con cautela debido a los intervalos de confianza no estimables en ciertos ensayos y las limitaciones

metodológicas declaradas por los propios autores (como ocultamiento de la aleatorización o diseño abierto).

3. Mortalidad antes del alta hospitalaria

La mortalidad neonatal constituye un desenlace crítico. El estudio de mayor peso mostró un RR de 0.93 (IC 95%: 0.67 a 1.30), sin diferencias significativas entre grupos, aunque con certeza alta. En contraste, el estudio de Güney-Varal et al. reportó un OR de 71.5 (IC 95%: 3.94 a 1294.73), que sugiere un resultado contrario al esperado. La magnitud del OR plantea dudas metodológicas y podría deberse a problemas en el cálculo, errores en la recolección de datos, o a un número muy bajo de eventos que distorsiona la estimación.

Otros estudios, como los realizados por Zhang et al. (2017) o Aslamzai et al. (2023), mostraron una tendencia a la reducción de mortalidad en el grupo de probióticos, pero sin significancia estadística. Por tanto, la evidencia actual no permite concluir con certeza que los probióticos reduzcan la mortalidad en neonatos pretérmino, aunque podrían influir de manera indirecta al disminuir otras complicaciones asociadas.

4. Perforación intestinal espontánea

Este desenlace fue evaluado por un solo estudio grande (Costeloe et al., 2016), con un RR de 1.30 (IC 95%: 0.71 a 2.30), lo que sugiere una posible asociación negativa, aunque no significativa. La certeza fue alta, pero el número de eventos fue extremadamente bajo (solo 6 por 1000), por lo que se requiere precaución al interpretar estos resultados. La falta de confirmación por otros estudios impide realizar una inferencia sólida respecto al efecto de los probióticos en la aparición de PIE.

5. Intolerancia alimentaria

Este fue uno de los desenlaces en los que el uso de probióticos mostró un efecto positivo más consistente. En el estudio de Sowden et al. (2022), se reportó una reducción absoluta de 294 casos por cada 1000 nacidos, con un OR de 0.11 (IC 95%: 0.04 a 0.30), y una certeza alta. Otros estudios, como el de Zhang et al. (2017), también documentaron reducciones importantes en la incidencia de intolerancia alimentaria y otros síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, residuo gástrico, vómitos).

Estos resultados coinciden con hallazgos previos en la literatura, donde se ha sugerido que los probióticos mejoran la maduración del eje intestino-inmunidad, favoreciendo la tolerancia a la nutrición enteral. Los efectos beneficiosos fueron más evidentes en aquellos estudios que utilizaron formulaciones multicepa y comenzaron la intervención en etapas muy tempranas del período neonatal.

6. Alimentación enteral completa

El logro de la alimentación enteral completa es un hito clínico importante. En el estudio de mayor tamaño, el RR fue de 0.91 (IC 95%: 0.79 a 1.06), sin significancia estadística, aunque con certeza alta. Sin embargo, otros estudios más pequeños, como los de Totsu et al. y Sowden et al., informaron efectos beneficiosos en cuanto al tiempo requerido para alcanzar alimentación completa, reducción de días en ayuno y mejor tolerancia general.

En conjunto, la evidencia sugiere un posible beneficio de los probióticos en la aceleración del tránsito hacia una nutrición enteral plena, aunque los resultados no son uniformes. La heterogeneidad metodológica (criterios de AEC, tipos de leche, cointervenciones) limita la comparabilidad directa entre estudios.

7. Alergia a proteína de leche de vaca (APLV) y uso de fórmula hidrolizada

Dos estudios evaluaron la aparición de síntomas compatibles con enterocolitis inducida por proteínas (APLV) y el uso de fórmulas especiales como desenlaces. En ambos casos, el grupo de intervención mostró una reducción completa de eventos (100% menos en relación al grupo control), aunque con certeza baja y sin IC disponibles. Si bien esto puede indicar un efecto positivo, los tamaños muestrales pequeños y el diseño abierto de los estudios limitan la robustez de los hallazgos.

8. Duración de la hospitalización

La duración de la estancia hospitalaria es un desenlace clínicamente relevante en neonatos pretérmino, ya que refleja indirectamente la evolución clínica, la aparición de complicaciones y la efectividad de intervenciones dirigidas a acelerar la recuperación nutricional, digestiva e inmunológica. En la presente revisión, varios ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) evaluaron este desenlace de forma explícita o como parte de otros resultados secundarios relacionados con la tolerancia alimentaria y el establecimiento de la alimentación enteral completa.

En el estudio de Cui et al. (2019), en el cual se administró *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 a neonatos prematuros alimentados con fórmula, se observó una reducción en la duración de la estancia hospitalaria en el grupo intervención en comparación con el grupo control. Este efecto se atribuyó principalmente a una mejor tolerancia alimentaria temprana, menor frecuencia de reflujo y un crecimiento físico más rápido.

Asimismo, en el estudio de Aslamzai et al. (2023), en el que se utilizó una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Clostridium butyricum*, se reportó una

disminución significativa en el número de días de hospitalización. Los autores relacionaron este hallazgo con una mayor velocidad de ganancia de peso y un establecimiento más rápido de la alimentación completa.

Por su parte, Ullah et al. (2024) también documentaron una reducción significativa de la estancia hospitalaria en neonatos que recibieron una combinación de *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* desde las primeras 24 horas de vida. En este estudio, la intervención se asoció con una menor incidencia de sepsis de aparición tardía y enterocolitis necrotizante, lo que podría explicar la menor duración del ingreso hospitalario.

En otros estudios, como los de Xu et al. (2016) y Sowden et al. (2022), aunque no se presentó un análisis estadístico detallado sobre la duración de la hospitalización, se sugirió una tendencia a una estancia hospitalaria más corta en los grupos intervención, atribuida a una mejor tolerancia alimentaria y menor frecuencia de complicaciones gastrointestinales.

Cabe destacar que, si bien la mayoría de los estudios que informaron este desenlace lo hicieron de forma favorable para el grupo de probióticos, no todos reportaron datos cuantitativos completos ni intervalos de confianza asociados, lo que limita la precisión del análisis comparativo. Además, el desenlace de estancia hospitalaria puede estar influenciado por múltiples factores ajenos a la intervención probiótica, como comorbilidades, tipo de alimentación, uso concomitante de medicamentos y prácticas institucionales de alta médica.

9. Otros desenlaces: septicemia neonatal, síntomas digestivos, infección intestinal

Diversos estudios analizaron desenlaces adicionales, como la septicemia neonatal, la aparición de síntomas digestivos no específicos (distensión, vómito, residuo gástrico) y la incidencia de infección intestinal nosocomial. En general, los resultados favorecen al grupo probiótico, con reducciones absolutas notables (hasta 281 casos menos por cada 1000 en infección intestinal), aunque la mayoría de los estudios presentan certeza baja o moderada, principalmente por el escaso tamaño muestral y la falta de estimaciones precisas del efecto (IC no disponibles o muy amplios).

Calidad de la evidencia y limitaciones metodológicas

El enfoque GRADE permitió establecer el nivel de certeza para cada desenlace evaluado. Se observó alta certeza en desenlaces principales como sepsis, ECN, mortalidad e intolerancia alimentaria, particularmente en estudios de gran tamaño y bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, varios ECAs presentaron limitaciones metodológicas, tales como:

- Falta de ocultamiento de la asignación aleatoria.
- Diseños abiertos sin uso de placebo.
- Reportes incompletos de IC o valores p.
- Poca información sobre adherencia al protocolo.
- Número muy bajo de eventos en desenlaces clave.

Estas debilidades reducen la confianza en algunos de los efectos observados, especialmente en estudios con tamaños muestrales reducidos o aquellos con alta heterogeneidad clínica en cuanto a dosis, tipo de cepa, y duración de la intervención.

Esta revisión sistemática rápida presenta limitaciones relacionadas con la naturaleza acelerada del diseño, que implicó restricciones en la búsqueda bibliográfica

y en el proceso de selección de estudios. Aunque se emplearon bases de datos reconocidas y se aplicaron criterios de inclusión rigurosos, no se incorporaron fuentes de literatura gris ni se realizó una búsqueda manual ampliada, lo cual podría haber dado lugar a sesgo de publicación. Asimismo, la heterogeneidad clínica y metodológica entre los ensayos incluidos —en cuanto a cepas probióticas, dosis, duración del tratamiento y desenlaces— impidió la realización de un metaanálisis cuantitativo y limitó la comparabilidad entre intervenciones.

Adicionalmente, la calidad metodológica de algunos estudios fue variable, con reportes incompletos sobre procedimientos de aleatorización, cegamiento o análisis por intención de tratar, lo que puede afectar la validez interna de los resultados. Por otro lado, la aplicabilidad de los hallazgos se encuentra restringida a contextos hospitalarios específicos, por lo que su extrapolación a otros entornos clínicos debe realizarse con cautela. Estas limitaciones evidencian la necesidad de estudios futuros con mayor estandarización metodológica y representatividad poblacional.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

La evidencia analizada permite concluir que la suplementación con probióticos en recién nacidos pretérmino tiene un efecto potencialmente beneficioso en la reducción de la severidad de algunas complicaciones asociadas a la prematuridad, especialmente aquellas relacionadas con el sistema gastrointestinal, como la enterocolitis necrotizante (ECN) y la intolerancia alimentaria. Sin embargo, este efecto no es uniforme en todos los estudios ni para todos los desenlaces, por lo que no es posible establecer una recomendación universal sobre el uso sistemático de probióticos en esta población. La efectividad parece estar condicionada por factores como el tipo de cepa utilizada, la dosis, el momento de inicio de la intervención y la duración del tratamiento.

La revisión muestra que los probióticos, especialmente cuando se administran en formulaciones multicepa y desde etapas tempranas de vida, se asocian con una reducción en la incidencia de enterocolitis necrotizante, intolerancia alimentaria y, en algunos estudios, sepsis de inicio tardío. La magnitud del beneficio varía entre estudios y cepas, observándose mayor efectividad en combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. A pesar de que los hallazgos son prometedores, la heterogeneidad clínica y metodológica limita la generalización de los resultados. No se identificó un patrón uniforme respecto a una cepa específica que pudiera considerarse como estándar de tratamiento.

El análisis de los estudios que reportaron duración de la hospitalización sugiere que la suplementación con probióticos podría estar asociada a una reducción en la

duración de la estancia hospitalaria, principalmente como consecuencia indirecta de una mejor tolerancia a la alimentación, menor frecuencia de complicaciones digestivas y un progreso más acelerado hacia la alimentación enteral completa. Sin embargo, no todos los estudios evaluaron este desenlace de forma directa ni lo reportaron con precisión estadística suficiente, por lo que se requiere mayor estandarización en su medición y reporte para confirmar este posible beneficio.

En los estudios de mayor tamaño muestral y mejor calidad metodológica, no se observó una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad neonatal asociada al uso de probióticos. Aunque algunos ensayos más pequeños reportaron una menor mortalidad en los grupos intervención, la certeza de la evidencia en estos casos fue variable. En consecuencia, no se puede afirmar con seguridad que la suplementación con probióticos reduzca la mortalidad en neonatos pretérmino, aunque sí podría contribuir a disminuir factores asociados a un peor pronóstico.

RECOMENDACIONES

Se recomienda que la suplementación con probióticos en recién nacidos pretérmino se considere únicamente en unidades neonatales con protocolos claros, control de calidad en el almacenamiento de probióticos y supervisión médica constante. La decisión de utilizar probióticos debe basarse en la cepa específica, su respaldo científico y las características clínicas del paciente, priorizando siempre la seguridad.

Los estudios incluidos evidencian una gran heterogeneidad en cuanto a las cepas utilizadas, dosis administradas, clasificación del recién nacido prematuro en base a las semanas, edad gestacional de inicio y duración del tratamiento. Por ello, se recomienda el desarrollo de protocolos estandarizados que permitan comparaciones válidas entre estudios y faciliten la implementación segura y efectiva en la práctica asistencial.

En caso de aplicarse la suplementación con probióticos, en futuros ensayos clínicos, se sugiere monitorear de manera sistemática desenlaces como la incidencia de enterocolitis necrotizante, la tolerancia alimentaria, la progresión hacia alimentación enteral completa y la duración de la estancia hospitalaria, con el fin de evaluar la efectividad y ajustar protocolos locales.

Se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, con tamaños muestrales amplios, adecuada ejecución de los procesos de doble y triple ciego, de la aleatorización y procurar un seguimiento prolongado, que permitan establecer con mayor certeza la eficacia y seguridad de los probióticos en esta población vulnerable.

Dado que algunos estudios sugieren una posible reducción en los días de hospitalización y complicaciones asociadas, se recomienda incluir análisis costo-

beneficio en investigaciones futuras, considerando el impacto económico que podría tener la suplementación con probióticos en el contexto de las unidades de cuidado neonatal.

Dado el avance continuo en el conocimiento sobre la microbiota neonatal y las nuevas formulaciones probióticas, se recomienda realizar actualizaciones periódicas de revisiones sistemáticas que permitan integrar nuevas evidencias y ajustar las recomendaciones clínicas en consecuencia.

10. REFERENCIAS

- Abdukhakimova, D., Dossybayeva, K., & Poddighe, D. (2021). Fecal and Duodenal Microbiota in Pediatric Celiac Disease. *Frontiers in Pediatrics*, *9*, 652208. <https://doi.org/10.3389/FPED.2021.652208/BIBTEX>
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A. V., & Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*, *13*, 999001. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.999001>
- Al Alam, D., Danopoulos, S., Grubbs, B., Ali, N. A. tikah B. M., MacAogain, M., Chotirmall, S. H., Warburton, D., Gaggar, A., Ambalavanan, N., & Lal, C. V. (2020). Human Fetal Lungs Harbor a Microbiome Signature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *201*(8), 1002–1006. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201911-2127LE>
- Alshaikh, B. N., Ting, J., Lee, S., Lemyre, B., Wong, J., Afifi, J., Beltempo, M., & Shah, P. S. (2025). Effectiveness and Risks of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics*, *155*(3). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2024-069102/200946>
- Alshaikh, B., Samara, J., Moossavi, S., Ferdous, T., Soraisham, A., Dersch-Mills, D., Arrieta, M. C., & Amin, H. (2022). Multi-strain probiotics for extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatric Research* *2022* *92*:6, *92*(6), 1663–1670. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02004-z>
- Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., & Orubu, E. S. F. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *The British Journal of Nutrition*, *123*(10), 1127–1137. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>

- Angurana, S. K., Bansal, A., Singhi, S., Aggarwal, R., Jayashree, M., Salaria, M., & Mangat, N. K. (2018). Evaluation of effect of probiotics on cytokine levels in critically ill children with severe sepsis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine*, 46(10), 1656–1664. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003279>
- Aslamzai, M., Hamidi, M. F., & Halimi, A. (2023). The effects of dual-strain probiotics on the weight gain in premature neonates of Kabul City: A randomized clinical trial. *Global Pediatrics*, 5, 100062. <https://doi.org/10.1016/J.GPEDS.2023.100062>
- Athalye-Jape, G., Esvaran, M., Patole, S., Simmer, K., Nathan, E., Doherty, D., Keil, A., Rao, S., Chen, L., Chandrasekaran, L., Kok, C., Schuster, S., & Conway, P. (2022). Effect of single versus multistrain probiotic in extremely preterm infants: a randomised trial. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2021-000811>
- Bander, Z. Al, Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 1–22. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17207618>
- Beck, L. C., Berrington, J. E., & Stewart, C. J. (2024). Impact of probiotics on gut microbiome of extremely preterm or extremely low birthweight infants. *Pediatric Research 2024*, 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03520-w>
- Beharry, K. D., Latkowska, M., Valencia, A. M., Allana, A., Soto, J., Cai, C. L., Golombek, S., Hand, I., & Aranda, J. V. (2023). Factors Influencing Neonatal Gut Microbiome and Health with a Focus on Necrotizing Enterocolitis. *Microorganisms* 2023, Vol. 11, Page 2528, 11(10), 2528. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11102528>

- Bommer, C., Horn, S., & Vollmer, S. (2020). The effect of routine probiotics supplementation on preterm newborn health: a regression discontinuity analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(5), 1219–1227. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAA196>
- Carías Domínguez, A. M., de Jesús Rosa Salazar, D., Stefanolo, J. P., Cruz Serrano, M. C., Casas, I. C., & Zuluaga Peña, J. R. (2024). Intestinal Dysbiosis: Exploring Definition, Associated Symptoms, and Perspectives for a Comprehensive Understanding — a Scoping Review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *17*(1), 440–449. <https://doi.org/10.1007/S12602-024-10353-W/TABLES/3>
- Chi, C., Li, C., Buys, N., Wang, W., Yin, C., & Sun, J. (2021). Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*, *147*(1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-0706>
- Costeloe, K., Bowler, U., Brocklehurst, P., Hardy, P., Heal, P., Juszczak, E., King, A., Panton, N., Stacey, F., Whiley, A., Wilks, M., & Millar, M. R. (2016). A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *20*(66), vii–83. <https://doi.org/10.3310/HTA20660>
- Cui, X., Shi, Y., Gao, S., Xue, X., & Fu, J. (2019). Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *Italian Journal of Pediatrics*, *45*(1). <https://doi.org/10.1186/S13052-019-0716-9>
- Cuna, A., Morowitz, M. J., Ahmed, I., Umar, S., & Sampath, V. (2021). Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *American Journal of*

Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 320(4), G411–G419.
<https://doi.org/10.1152/AJPGI.00399.2020>

de Goffau, M. C., Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S. J., Parkhill, J., Charnock-Jones, D. S., & Smith, G. C. S. (2019). Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*, 572(7769), 329–334.
<https://doi.org/10.1038/S41586-019-1451-5>

De Rose, D. U., Lapillonne, A., Iacobelli, S., Capolupo, I., Dotta, A., & Salvatori, G. (2024). Nutritional Strategies for Preterm Neonates and Preterm Neonates Undergoing Surgery: New Insights for Practice and Wrong Beliefs to Uproot. *Nutrients* 2024, Vol. 16, Page 1719, 16(11), 1719.
<https://doi.org/10.3390/NU16111719>

Deshmukh, M., & Patole, S. (2021). Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates—A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Advances in Nutrition*, 12(4), 1411–1423.
<https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMAA164>

Dongol Singh, S. S., Klobassa, D. S., Resch, B., Urlesberger, B., & Shrestha, R. Pb. (2017). Placebo Controlled Introduction of Prophylactic Supplementation of Probiotics to Decrease the Incidence of Necrotizing Enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal. *Kathamandu University Medical Journal*, 15(60).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580349/>

Fouhy, F., Deane, J., Rea, M. C., O’Sullivan, Ó., Ross, R. P., O’Callaghan, G., Plant, B. J., & Stanton, C. (2015). The Effects of Freezing on Faecal Microbiota as Determined Using MiSeq Sequencing and Culture-Based Investigations. *PLOS ONE*, 10(3), e0119355. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0119355>

- Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/S10482-020-01474-7>
- Gómez–Rodríguez, G., Amador-Licon, N., Daza-Benítez, L., Barbosa-Sabanero, G., Carballo-Magdaleno, D., Aguilar-Padilla, R., & González-Ramírez, E. (2019). Single strain versus multispecies probiotic on necrotizing enterocolitis and faecal IgA levels in very low birth weight preterm neonates: A randomized clinical trial. *Pediatrics and Neonatology*, 60(5), 564–569. <https://doi.org/10.1016/J.PEDNEO.2019.02.005>
- Gray, K. D., Messina, J. A., Cortina, C., Owens, T., Fowler, M., Foster, M., Gbadegesin, S., Clark, R. H., Benjamin, D. K., Zimmerman, K. O., & Greenberg, R. G. (2020). Probiotic Use and Safety in the Neonatal Intensive Care Unit: A Matched Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 222, 59-64.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2020.03.051>
- Güney-Varal, İ., Köksal, N., Özkan, H., Bağcı, O., & Doğan, P. (2017). The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 59(1), 13–19. <https://doi.org/10.24953/TURKJPED.2017.01.003>
- He, P., Yu, L., Tian, F., Chen, W., Zhang, H., & Zhai, Q. (2024). Effects of Probiotics on Preterm Infant Gut Microbiota Across Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 15(6), 100233. <https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2024.100233>

- Hedderich, D. M., Menegaux, A., Schmitz-Koep, B., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., Bäuml, J. G., Daamen, M., Boecker, H., Wilke, M., Zimmer, C., Wolke, D., Bartmann, P., Sorg, C., & Gaser, C. (2021). Increased Brain Age Gap Estimate (BrainAGE) in Young Adults After Premature Birth. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 653365. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.653365/BIBTEX>
- Hu, D., Wang, Y., Yang, S., & Zhang, H. (2022). Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy. *Jornal de Pediatria, 99*(3), 263. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2022.10.010>
- Huang, N. N., Wang, G. Z., Wang, J. F., & Yuan, Y. X. (2016). Risk factors for neonatal nosocomial enteric infection and the effect of intervention with BIFICO. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 20*, 3713–3719.
- Indrio, F., Riezzo, G., Tafuri, S., Ficarella, M., Carlucci, B., Bisceglia, M., Polimeno, L., & Francavilla, R. (2017). Probiotic Supplementation in Preterm: Feeding Intolerance and Hospital Cost. *Nutrients, 9*(9), 1–8. <https://doi.org/10.3390/NU9090965>
- Kruth, S. S., Willers, C., Persad, E., Sjöström, E. S., Lagerström, S. R., & Rakow, A. (2024). Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis and mortality among extremely preterm infants—the Probiotics in Extreme Prematurity in Scandinavia (PEPS) trial: study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, and registry-based randomized controlled trial. *Trials, 25*(1), 259. <https://doi.org/10.1186/S13063-024-08088-8>
- Li, H., Chen, S., Wu, L., Wang, H., Xiao, K., Gao, Y., Li, Y., Li, H., Xiao, B., & Zhu, Y. (2019). The effects of perineal disinfection on infant's oral microflora after

transvaginal examination during delivery. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/S12884-019-2350-3>

Maciel-Fiuza, M. F., Muller, G. C., Campos, D. M. S., do Socorro Silva Costa, P., Peruzzo, J., Bonamigo, R. R., Veit, T., & Vianna, F. S. L. (2023). Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1098386. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1098386/PDF>

Matute, S. E. D., Pinos, C. A. S., Tupiza, S. M., Brunherotti, M. A. A., & Martinez, E. Z. (2022). Maternal and neonatal variables associated with premature birth and low birth weight in a tertiary hospital in Ecuador. *Midwifery*, 109. <https://doi.org/10.1016/J.MIDW.2022.103332>

Natarajan, G., & Shankaran, S. (2016). Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 33(3), 305–317. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1571150>

Nguyen, T. Q., Martínez-Álvaro, M., Lima, J., Auffret, M. D., Rutherford, K. M. D., Simm, G., Dewhurst, R. J., Baima, E. T., & Roehe, R. (2023). Identification of intestinal and fecal microbial biomarkers using a porcine social stress model. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1197371>

Nolan, L. S., Rimer, J. M., & Good, M. (2020). The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review. *Nutrients*, 12(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/NU12103052>

Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E.,

Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)

Organización Mundial de la Salud, & Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia - UNICEF. (2020). *Poner fin a las muertes neonatales y fetales prevenibles para 2030. Agilizar los progresos hacia una cobertura sanitaria universal de calidad entre 2020 y 2025*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/poner-fin-a-las-muertes-neonatales-y-fetales-prevenibles-para-2030d1b0f0d3-2c1c-49fa-a042-4960fe7029db.pdf?sfvrsn=6125b499_1

Patel, R. M. (2016). Short and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 33(3), 318. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1571202>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019, Vol. 7, Page 14, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>

Robertson, C., Robertson, C., Savva, G. M., Clapuci, R., Jones, J., Maimouni, H., Brown, E., Minocha, A., Hall, L. J., Clarke, P., & Clarke, P. (2020). Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 105(4), 380–386. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2019-317346>

- Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X., & McGuire, W. (2023). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.PUB6>
- Sowden, M., van Niekerk, E., Bulabula, A. N. H., Twisk, J., & van Weissenbruch, M. M. (2022). Effect of a Multi-Strain Probiotic on Growth and Time to Reach Full Feeds in Preterm Neonates. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/NU14214658>
- Sowden, M., van Weissenbruch, M. M., Bulabula, A. N. H., van Wyk, L., Twisk, J., & van Niekerk, E. (2022). Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates. *Nutrients*, 14(16), 3305. <https://doi.org/10.3390/NU14163305>
- Sultan, S., El-Mowafy, M., Elgaml, A., Ahmed, T. A. E., Hassan, H., & Mottawea, W. (2021). Metabolic Influences of Gut Microbiota Dysbiosis on Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Physiology*, 12, 715506. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.715506>
- Tanaka, S., Takahashi, M., Takeshita, K., Negasawa, K., Takei, H., Sato, H., Hishiki, H., Ishiwada, N., Hamada, H., Kadota, Y., Tochio, T., Ishida, T., Sasaki, K., Tomita, M., Osone, Y., Takemura, R., & Shimojo, N. (2024). The prebiotic effect of 1-kestose in low-birth-weight neonates taking bifidobacteria: a pilot randomized trial in comparison with lactulose. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 43(4), 329–335. <https://doi.org/10.12938/BMFH.2023-079>
- Totsu, S., Yamasaki, C., Terahara, M., Uchiyama, A., & Kusuda, S. (2014). Bifidobacterium and enteral feeding in preterm infants: cluster-randomized trial.

Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society, 56(5), 714–719. <https://doi.org/10.1111/PED.12330>

Tuominen, H., Collado, M. C., Rautava, J., Syrjänen, S., & Rautava, S. (2019). Composition and maternal origin of the neonatal oral cavity microbiota. *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), 1663084. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1663084>

Ullah, S., Khan, I., LNU, A., Khan, J. U., Syed, A., Shafiq, F., Khan, M., Khan, F. R., Ullah, S., Khan, I., Khan, A., II, J. U. khan, Syed, A. ., Shafiq, F., Khan, M., & Khan, F. R. (2024). Probiotics vs. Placebo: Preventing Necrotizing Enterocolitis in a Premature Infant. *Cureus*, 16(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.68848>

Vievermanns, K., Dierikx, T. H., Oldenburger, N. J., Jamaludin, F. S., Niemarkt, H. J., & De Meij, T. G. J. (2025). Effect of probiotic supplementation on the gut microbiota in very preterm infants: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 110(1), 57–67. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2023-326691>

Wala, S. J., Ragan, M. V., Pryor, E., Canvasser, J., Diefenbach, K. A., & Besner, G. E. (2024). Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update. *Journal of Perinatology* 2024 44:5, 44(5), 739–744. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01952-0>

Wang, Y., Florez, I. D., Morgan, R. L., Foroutan, F., Chang, Y., Crandon, H. N., Zeraatkar, D., Bala, M. M., Mao, R. Q., Tao, B., Shahid, S., Wang, X., Beyene, J., Offringa, M., Sherman, P. M., El Gouhary, E., Guyatt, G. H., & Sadeghirad, B. (2023). Probiotics, Prebiotics, Lactoferrin, and Combination Products for Prevention of Mortality and Morbidity in Preterm Infants: A Systematic Review and

- Network Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, 177(11), 1158–1167.
<https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2023.3849>
- Wiertsema, S. P., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J., & Knippels, L. M. J. (2021). The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*, 13(3), 886.
<https://doi.org/10.3390/NU13030886>
- Wu, Z., Xu, Q., Gu, S., Chen, Y., Lv, L., Zheng, B., Wang, Q., Wang, K., Wang, S., Xia, J., Yang, L., Bian, X., Jiang, X., Zheng, L., & Li, L. (2022). Akkermansia muciniphila Ameliorates Clostridioides difficile Infection in Mice by Modulating the Intestinal Microbiome and Metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2022.841920>
- Xiang, Q., Yan, X., Shi, W., Li, H., & Zhou, K. (2023). Early gut microbiota intervention in premature infants: Application perspectives. *Journal of Advanced Research*, 51, 59–72. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2022.11.004>
- Xu, L., Wang, Y., Wang, Y., Fu, J., Sun, M., Mao, Z., & Vandenplas, Y. (2016). A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with Saccharomyces boulardii CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. *Journal de Pediatria*, 92(3), 296–301. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2015.08.013>
- Younge, N. E. (2020). Probiotics in routine clinical care of moderately preterm infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(5), 1153.
<https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAA257>
- Zhang, A. M., Sun, Z. Q., & Zhang, L. M. (2017). Mosapride combined with probiotics on gastrointestinal function and growth in premature infants. *Experimental and*

Therapeutic Medicine, 13(6), 2675–2680.
<https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4340/HTML>