



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría

En recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (<1000g), ¿la suplementación con probióticos, en comparación con placebo o ningún tratamiento, es eficaz y segura para reducir la incidencia de enterocolitis necrozante (estadio Bell $\geq$ II) y la mortalidad?: Una revisión sistemática

Dr. Héctor Alfonso Cuevas Cruz

DIRECTOR CLÍNICO
Dra. Carolina Villegas Álvarez

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal

Febrero 2026



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría
**En recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (<1000g),
¿la suplementación con probióticos, en comparación con placebo o ningún
tratamiento, es eficaz y segura para reducir la incidencia de enterocolitis
necrozante (estadio Bell $\geq$ II) y la mortalidad?: Una revisión sistemática**

Héctor Alfonso Cuevas Cruz

No. de CVU del CONACYT 2186656; Identificador de ORCID 0009-0008-6702-007X

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Carolina Villegas Álvarez No. de CVU del CONACYT 246146; Identificador de
ORCID 0000-0002-3930-8745

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal No. de CVU del CONACYT 271596;
Identificador de ORCID 0000-0001-5612-1256

SINODALES

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo
Subespecialista Neonatología
Presidente

Dr. Héctor Aguirre Alvarado
Subespecialista Infectología Pediátrica
Sinodal

Subespecialista Gastroenterología Pediátrica
Dr. Abel Salazar Martínez
Sinodal

Subespecialista en Neumología Pediátrica
Dr. Alejandro Villanueva Arredondo
Sinodal Suplente

Febrero 2026



En recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g), ¿la suplementación con probióticos, en comparación con placebo o ningún tratamiento, es eficaz y segura para reducir la incidencia de enterocolitis necrozante (estadio Bell $\geq$) y la mortalidad?: Una revisión sistemática © 2026 por Héctor Alfonso Cuevas Cruz se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrosante es una complicación gastrointestinal grave en recién nacidos prematuros que nacen con un peso muy bajo <1000 gramos. Se ha visto un interés en el uso de probióticos como intervención para promover una balanza microbiana, fortalecer la barrera intestinal y reducir la cascada inflamatoria. La evidencia concreta y estandarizada en el subgrupo de <1000 gramos es limitada y controvertida.

Objetivo: Determinar la efectividad y seguridad de la suplementación con probióticos, en contraste a placebo, para disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante (estadio Bell $\geq$ II) y la mortalidad en los recién nacidos prematuros <1000 g.

Metodología: Revisión sistemática de literatura entre 2020 y 2025 en PubMed, BVS y Wiley Online Library. Mediante PRISMA, se eligieron 29 artículos, evaluados metodológicamente por las escalas de OPMER y GRADE.

Resultados: Los probióticos disminuyen significativamente el riesgo de enterocolitis necrosante en más del 56%. Las formulaciones multicepa (combinación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, especialmente *B. infantis*) mostraron mayor eficacia y un nivel de certeza alto en disminuir la mortalidad global. En la población <1000 g, la incidencia de enterocolitis necrosante se redujo del 7.5% al 1.4%. El perfil de seguridad es favorable, con un riesgo de bacteriemia de apenas 0.14%.

Discusión: La evidencia respalda a los probióticos multicepa son una estrategia altamente eficaz. Estas combinaciones ofrecen una protección intestinal más amplia y una mejor exclusión competitiva de patógenos. El mayor desafío para su estandarización es la heterogeneidad en las dosis y la falta de una regulación farmacéutica estricta para los productos comerciales.

Conclusión: La suplementación con probióticos multicepa, es una intervención segura y con alto nivel de certeza para disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante y la mortalidad en prematuros menores de 1000 g. Su implementación clínica debe exigir protocolos estandarizados y utilizar cepas que cumplan con estrictos controles de calidad farmacéutica.

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Índice	2
Lista de tablas	3
Lista de figuras	4
Lista de abreviaturas	5
Lista de definiciones	7
Reconocimientos y Dedicatorias	8
Antecedentes	9
Pregunta de investigación	13
Justificación	14
Objetivos	15
Metodología	16
Criterios de Selección	17
Resultados	20
Discusión	36
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	39
Conclusiones	41
Bibliografía	42
Anexos	47

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Pregunta PICO	18
Tabla 2. Descriptores	18
Tabla 3. Búsqueda	21
Tabla 4. Estudios considerados	24

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Flujograma PRISMA del proceso	23
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **AAP:** Academia Americana de Pediatría
- **aOR:** Razón de Momios Ajustada
- **BVS:** Biblioteca Virtual en Salud
- **ECN:** Enterocolitis Necrosante
- **ESPGHAN:** Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
- **g:** Gramos
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **HIV:** Hemorragia Intraventricular
- **LPV:** Leucomalacia Periventricular
- **MeSH:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPMER:** Guía Metodológica para el análisis de la literatura médica.
- **p:** Valor p (Nivel de significancia estadística)
- **PEBN:** Peso Extremadamente Bajo al Nacer (< 1000 g)
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- **RN:** Recién Nacido
- **RNP:** Recién Nacido Pretérmino
- **SDG:** Semanas de Gestación
- **SUCRA:** Superficie Bajo la Curva de Clasificación Acumulativa
- **UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
- **UFC:** Unidades Formadoras de Colonias

- $<$: Menor que
- $>$: Mayor que
- $\geq$: Mayor o igual que

LISTA DE DEFINICIONES

- **Criterios de Bell (Clasificación modificada):** Norma estándar para el diagnóstico y la estadificación de la enterocolitis necrosante. El estadio II o superior indica enfermedad definida, con un compromiso sistémico y evidencia radiológica.
- **Enterocolitis Necrosante (ECN):** Enfermedad inflamatoria y necrosante que afecta primordialmente el sistema gastrointestinal de los neonatos prematuros. Se distingue por la inflamación, la necrosis y, en situaciones graves, por la perforación del intestino.
- **Microbioma disbiótico:** Alteración en la composición de la flora intestinal normal, que en prematuros se distingue por tener una diversidad reducida y una preponderancia de bacterias gramnegativas potencialmente patógenas.
- **Mortalidad neonatal:** Muertes postnatales ocurridas desde el nacimiento hasta los 27 días de vida.
- **Peso Extremadamente Bajo al Nacer (PEBN):** Definición aplicada a los neonatos cuyo peso en el momento del nacimiento es inferior a los 1000 gramos.
- **Probióticos:** Microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades apropiadas, aportan ventajas para la salud del huésped mediante la mejora del equilibrio microbiano intestinal.
- **Recién nacido prematuro:** Un bebé nacido antes de completar las 37 semanas de gestación

RECONOCIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mis padres, por su amor incondicional, su constante apoyo, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación los sueños se hacen realidad. A mis maestros y mentores por compartir su conocimiento, su tiempo y su vocación. Agradezco profundamente a la Dra. Carolina Villegas y la Dra. Pilar Fonseca por su valiosa guía, compromiso y sobre todo su paciencia. Su apoyo y orientación fueron esenciales para la realización de este trabajo. A mis amigos y compañeros que siempre fueron mi red de apoyo. Este logro es el reflejo de cada persona que ha dejado huella en mi formación. Con gratitud y humildad, lo dedico a ustedes.

Antecedentes.

El nacimiento prematuro continua como uno de los retos más importantes para la neonatología actual. Se calcula que aproximadamente 15 millones de bebés nacen prematuramente cada año en todo el mundo, lo cual equivale a cerca del 11% de todos los partos vivos (1). De estos, cerca del 5 al 10% son neonatos con un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN), que se define como aquel cuyo peso es inferior a los 1000 gramos (2).

Estos pacientes padecen una considerable inmadurez multiorgánica y tienen una alta propensión a diversas complicaciones, entre las que se incluyen la enterocolitis necrosante (ECN), la hemorragia intraventricular, la retinopatía del prematuro, la displasia broncopulmonar y la sepsis neonatal (3). El pronóstico de los neonatos con PEBN sigue limitado por la alta tasa de morbilidad y mortalidad asociada a estas complicaciones, pese al progreso en el cuidado intensivo neonatal.

La enterocolitis necrosante (ECN) es una patología que afecta a los prematuros y se caracteriza por ser necrosante e inflamatoria, con un impacto primordialmente en el sistema gastrointestinal. Se distingue por la inflamación, la necrosis y, en las situaciones más graves, por la perforación del intestino. Es una de las urgencias más serias en las unidades de cuidados intensivos para neonatos (UCIN). En los recién nacidos con un peso inferior a 1500 g, la incidencia oscila entre el 7 y el 10%, mientras que puede llegar al 12-15% en aquellos cuyo peso es menor a 1000 g (4).

La fisiopatología de la ECN tiene múltiples factores. Se ha señalado que participan:

1. Una inmadurez intestinal, tanto estructural como funcional, con cambios en la motilidad intestinal y en la barrera mucosa.
2. Un desequilibrio de la microbiota intestinal con una preponderancia de bacterias que podrían ser patógenas.

3. Una respuesta inflamatoria intensificada del sistema inmunológico inmaduro del prematuro.
4. Isquemia intestinal y factores tróficos disminuidos que provienen del estrés por hipoxia y de la escasa utilización de nutrición enteral temprana (5).

Como resultado, se produce una progresiva inflamación intestinal que se caracteriza por necrosis mucosa, translocación bacteriana y liberación de citoquinas. La clasificación de Bell modificada es la norma para el diagnóstico y la estadificación, con el segundo estadio o superior como punto de corte clínicamente significativo debido a que supone un compromiso sistémico y evidencia radiológica (6).

La ECN es uno de los factores principales que causan la muerte neonatal en prematuros extremos, con tasas de mortalidad que varían entre el 20 y el 50%, según el grado de afectación intestinal y la necesidad de cirugía (7). Asimismo, los sobrevivientes tienen un alto riesgo de sufrir secuelas duraderas, como trastornos del crecimiento, hospitalizaciones prolongadas, síndrome de intestino corto o neuro -desarrollo alterado (8).

La ECN, en términos de sistema sanitario, supone un aumento significativo en los gastos de hospitalización y en el tiempo de permanencia en la UCIN. Por esa razón, la atención del prematuro extremo tiene como prioridad la prevención primaria.

El intestino del recién nacido prematuro es significativamente distinto al de un neonato a término. Un microbioma intestinal disbiótico, que se distingue por tener una diversidad reducida y una preponderancia de bacterias gramnegativas potencialmente patógenas, el nacimiento por cesárea favorece, además de la administración habitual de antibióticos y la ingesta de fórmula artificial (9).

Según varios estudios, la colonización temprana con especies benéficas (como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) ayuda a modular la reacción inflamatoria, a reforzar la barrera mucosa y a disminuir la traslocación bacteriana (10). El interés en las estrategias

de suplementación con probióticos ha surgido debido a la falta de esta colonización protectora en los bebés prematuros.

Los probióticos son microorganismos vivos que, si se administran en cantidades apropiadas, aportan ventajas para la salud del huésped (11). Las cepas más usadas en neonatología son las de *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp.

Los métodos sugeridos que podrían impedir la ECN a través de probióticos son:

1. Una competencia con bacterias patógenas por nutrientes y lugares de adherencia intestinal.
2. La modificación del sistema inmunológico, mediante la generación de IgA secretora y citocinas que combaten la inflamación.
3. El aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha (tight junctions) para fortalecer la integridad de la barrera intestinal.
4. Generación de metabolitos útiles, como los ácidos grasos de cadena corta, que fomentan un entorno intestinal seguro (12).

La efectividad de los probióticos para prevenir la ECN ha sido analizada en numerosas pruebas clínicas y metaanálisis durante los últimos veinte años. Un metaanálisis de Cochrane (2019) que incluyó a más de 10,000 recién nacidos informó que el uso de probióticos disminuyó considerablemente la aparición de ECN grave ($\text{Bell} \geq \text{II}$) y la mortalidad por todas las causas, sin que se observara un aumento significativo en los eventos adversos (13).

No obstante, la mayoría de las investigaciones incluyeron prematuros con peso inferior a 1500 g, y lo que hay en el subgrupo de <1000 g (PEBN) no hay mucha información. La necesidad de antibióticos por largo tiempo, la variabilidad en las cepas utilizadas y una mayor inmadurez gastrointestinal son probablemente los motivos por los cuales algunos ensayos han mostrado beneficios modestos o nulos en este grupo (14).

Asimismo, hay diferencias importantes en la duración del tratamiento, el modo de conservación, la dosis y las formulaciones comerciales, lo que ha ocasionado que los resultados sean dispares.

Aunque la mayor parte de los estudios indican una tolerancia apropiada a los probióticos, ha existido inquietud por su seguridad en los prematuros que son extremadamente pequeños. En enfermos con inmunodeficiencias o catéteres centrales, se han reportado casos individuales de sepsis por *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* (15).

La escasez de regulación estandarizada en torno a la calidad y pureza microbiológica de los productos disponibles es otra limitante, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde algunos lotes pueden contener contaminación cruzada o dosis imprecisas (16).

Por estas razones, a pesar de que las guías internacionales, por ejemplo la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), admiten el posible beneficio de los probióticos, todavía tienen una actitud prudente con respecto a su uso frecuente en neonatos con un peso menor a 1000 g (17,18).

Para los recién nacidos con PEBN, evitar la ECN es un reto clínico. A pesar de la evidencia positiva en los recién nacidos con mayor peso, los datos sobre los prematuros extremos son escasos y frecuentemente contradictorios. La diversidad de cepas empleadas, la variabilidad en los métodos y las disparidades en los entornos clínicos hacen que se requiera una evaluación más precisa de la seguridad y eficacia de la suplementación probiótica específicamente en este grupo con riesgo.

Este estudio tiene como objetivo aportar este conocimiento a través de una revisión sistemática que investigue si el uso de probióticos, en comparación con placebo o sin tratamiento, disminuye la incidencia y la mortalidad del estadio Bell $\geq$ II de ECN en recién nacidos con un peso menor a 1000 g.

Pregunta de investigación.

En recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer ($<1000\text{g}$), ¿la suplementación con probióticos, en comparación con placebo o ningún tratamiento, es eficaz y segura para reducir la incidencia de enterocolitis necrozante (estadío Bell $\geq \text{II}$) y la mortalidad?

Justificación.

La enterocolitis necrosante (ECN) es una de las principales razones de morbi-mortalidad en neonatos prematuros, sobre todo en los que tienen un peso al nacer muy bajo (PEBN, <1000 g). A pesar de los avances en la atención neonatal intensiva y del manejo perinatal, su gravedad e incidencia continua siendo alta, lo que causa complicaciones graves, estancias largas en el hospital y un impacto significativo en la supervivencia y calidad de vida del paciente. Varios estudios han indicado que la colonización intestinal alterada en los bebés prematuros tiene un rol crucial en el desarrollo de ECN.

La utilización de probióticos ha emergido como un método que podría ser efectivo para regular la microbiota intestinal, mejorar el funcionamiento de la barrera intestinal y disminuir la inflamación, elementos esenciales que intervienen en la fisiopatología de esta entidad. No obstante, a pesar de que numerosos ensayos clínicos y metaanálisis han evidenciado beneficios en recién nacidos con peso extremadamente bajo (<1500 g), al examinar específicamente el subgrupo de neonatos con PEBN (<1000 g), los cuales tienen una mayor susceptibilidad inmunológica y fisiológica, la evidencia es insuficiente y controvertida.

Las sugerencias actuales de organizaciones internacionales, como la AAP y la ESPGHAN, destacan el poder de los probióticos para prevenir ECN; sin embargo, subrayan que es necesario analizar su seguridad y efectividad en prematuros más extremos antes de aconsejar su uso de manera rutinaria.

Esta ausencia de acuerdo muestra una significativa falta de conocimiento clínico, sobre todo en lo que respecta a la elección de cepas, la dosis adecuada, el momento para empezar y los posibles efectos negativos en este grupo con alto riesgo. Por tal motivo, es fundamental llevar a cabo una revisión sistemática para establecer si la suplementación con probióticos es una intervención verdaderamente efectiva y segura para disminuir la mortalidad y la incidencia de ECN (estadío Bell $\geq$ II) en recién nacidos que pesen menos de 1000 g. Los hallazgos de este estudio podrían proporcionar pruebas contundentes para respaldar recomendaciones clínicas futuras y guiar la toma de decisiones en las unidades de cuidados intensivos neonatales, lo que ayudaría a mejorar los resultados en los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer.

Objetivos.

- Objetivo general.
 - Determinar la eficacia y seguridad de la suplementación con probióticos, comparado con placebo o sin ningún tratamiento, para disminuir la mortalidad e incidencia de enterocolitis necrosante (estadío Bell $\geq$ II) en los recién nacidos prematuros que presentan un peso extremadamente bajo al nacer ($<1000\text{gr}$)
- Objetivos específicos.
 - Investigar de manera sistemática las pruebas científicas publicadas sobre el empleo de distintas cepas, dosis y métodos de administración de probióticos en neonatos con un peso inferior a 1000 g, para así definir su efecto clínico en la supervivencia neonatal y en la prevención de la enterocolitis necrosante.
- Objetivos secundarios.
 - Determinar cuáles son las cepas probióticas más comúnmente empleadas y su vínculo con los desenlaces clínicos importantes.
 - Examinar la fiabilidad y calidad de las pruebas existentes acerca del uso de probióticos en los recién nacidos con PEBN.

Metodología.

Para responder a la pregunta de investigación, se diseñó y ejecutó una revisión sistemática de la literatura médica. El objetivo metodológico de este diseño fue identificar, evaluar críticamente y sintetizar de manera estructurada la evidencia científica más actual sobre la eficacia de la administración de probióticos para la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros.

Para la realización de nuestra revisión sistemática se formuló la pregunta de investigación con el formato PICO que es la herramienta estándar para construir la pregunta y definir criterios de elegibilidad. Se define como: P (Población) ¿a quién estudiamos?, I (Intervención) ¿Qué tratamiento o factor evaluaremos?, C (Comparación) ¿Con qué lo comparamos?, O (Outcome) ¿Qué desenlace esperamos? Que podemos encontrarlo desarrollado en la Tabla 1.0.

Como fuentes de información, se ocuparon las bases de datos bibliográficas como lo es Medline, la base de datos biomédica más grande e importante del mundo; BVS, portal de información científica en América Latina y Caribe que indexa literatura de la región que a menudo no se encuentra en PubMed; Cochrane Library, fundamental ya que contiene Revisiones Sistemáticas y es el repositorio más completo de Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Para la realización de la búsqueda, se usaron vocabularios controlados, llamados Tesoros. Por ejemplo, MeSH (Medical Subject Headings) que es el tesoro de vocabulario controlado para indexar y organizar en PubMed. DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) un tesoro trilingüe creado para la literatura de América Latina usado en BVS/LILACS (Descriptores ubicados en Tabla 2.0)

La calidad de los estudios incluidos fue analizada mediante dos herramientas reconocidas: GRADE que permitió calificar la certeza de la evidencia y la solidez de las recomendaciones; y OPMER, útil para valorar revisiones sistemáticas basadas en estudios observacionales, en relación con el sesgo y la validez interna.

- Criterios de selección:

- Inclusión

- Tipos de estudio: Se analizaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos), revisiones sistemáticas, series de casos y metaanálisis. La búsqueda se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años, disponible en los idiomas español e inglés.
- Participantes: La población de estudio se conformó por recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de gestación), haciendo énfasis particular en el subgrupo de neonatos con peso extremadamente bajo al nacer.
- Intervenciones: Se evaluó como intervención principal la administración de probióticos por vía enteral (sin restricción de dosis o género bacteriano). Esta intervención fue contrastada con un grupo comparador manejado mediante la administración de placebo o la ausencia de tratamiento, lo cual permitió evaluar la intervención tanto en ensayos controlados como en escenarios de la práctica clínica real.
- Resultados de interés: Los desenlaces principales a medir consistieron en la incidencia de enterocolitis necrosante (Estadio de Bell >II) y la tasa de mortalidad.

- Exclusión

- Recién nacidos a término o >1500 g, neonatos con malformaciones gastrointestinales.
- Tratamientos que no involucren probióticos.
- Diseños: editoriales, cartas, opiniones de expertos, protocolos sin resultados, estudios en animales.
- Ausencia de resultados relevantes, que no reportan incidencia de enterocolitis o mortalidad.
- Estudios con datos insuficientes.

Tabla 1. Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (<1000g)	Suplementación con probióticos	Placebo Ningún tratamiento	Reducir incidencia de enterocolitis necrozante (estadío Bell $\geq$ II) y la mortalidad

Tabla 2. Descriptores de Búsqueda

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
1.- Recién nacido prematuro	Recien nacido prematuro Prematurode muy bajo peso al nacer	Prematuro Recién nacido pretérmino RN prematuro Bebé prematuro	Infant, Premature Infant, Extremely Premature Infant, Very Low Birth Weight Infant, Extremely Low Birth Weight	Preterm infant Premature newborn Preterm neonate Premature infant	A human infant born before 37 weeks of GESTATION.
2.- Peso extremadamente bajo al nacer	Recién Nacido de Extremadamente Bajo Peso al Nacer	Peso extremadamente bajo al nacer RN con peso <1000 g Prematuro de extremo bajo peso Neonatos ELBW	Infant, Extremely Low Birth Weight (ELBW)	Extremely low birth weight infant ELBW infant Infant <1000 grams	An infant whose weight at birth is less than 1000 grams (2.2 lbs), regardless of GESTATIONAL AGE.

3.- Probioticos	Probióticos Lactobacillus Bifidobacterium Saccharomyces	Probióticos Microorganismos benéficos Cultivos vivos Bacterias beneficiosas Suplementos probióticos	Probiotics Lactobacillus Bifidobacterium Saccharomyces cerevisiae	Probiotics Beneficial bacteria Live microorganisms Probiotic supplements	Live microbial DIETARY SUPPLEMENTS which beneficially affect the host animal by improving its intestinal microbial balance. Antibiotics and other related compounds are not included in this definition. In humans, lactobacilli are commonly used as probiotics, either as single species or in mixed culture with other bacteria. Other genera that have been used are bifidobacteria and streptococci.
4.- Enterocolitis necrosante	Enterocolitis Necrotizante	Enterocolitis necrosante ECN NEC Enterocolitis neonatal	Enterocolitis, Necrotizing	Necrotizing enterocolitis NEC Neonatal necrotizing enterocolitis	ENTEROCOLITIS with extensive ulceration (ULCER) and NECROSIS. It is observed primarily in LOW BIRTH WEIGHT INFANT.
5.- Mortalidad	Mortalidad Infantil Mortalidad Neonatal	Mortalidad neonatal Muerte en recién nacidos Tasa de mortalidad neonatal	Infant Mortality Mortality	Neonatal mortality Infant death Mortality rate	Postnatal deaths from BIRTH to 365 days after birth in a given population. Postneonatal mortality represents deaths between 28 days and 365 days after birth (as defined by National Center for Health Statistics). Neonatal mortality represents deaths from birth to 27 days after birth.

Resultados

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura durante el periodo comprendido entre 2020 y 2025. Se consultaron tres bases de datos que fueron: *PubMed* (National Library of Medicine), *BVS* (Biblioteca Virtual en Salud) y *Wiley Online Library*.

Estas fuentes fueron seleccionadas para poder abarcar toda la literatura biomédica internacional americana así como la evidencia regional y estudios de acceso abierto. La estrategia de búsqueda se diseñó mediante descriptores controlados (MeSH); además se estructuraron algoritmos complejos mediante el uso de operadores booleanos lógicos (AND, OR). La búsqueda principal utilizada fue la siguiente: (((((((((Infant, Premature) OR (Infant, Extremely Premature)) OR (Infant, Very Low Birth Weight)) OR (Infant, Extremely Low Birth Weight)) AND (Infant, Extremely Low Birth Weight (ELBW))) AND (Probiotics)) OR (Lactobacillus)) OR (Bifidobacterium)) OR (Saccharomyces cerevisiae)) AND (Enterocolitis, Necrotizing)) AND (Mortality).

El proceso de búsqueda inicial arrojó un total de 1576 artículos distribuidos de la siguiente manera:

- PubMed: Se identificaron 265 artículos. Se aplicaron filtros enfocados en Metaanálisis, Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (RCT) y Revisiones Sistemáticas publicados en los últimos 5 años.
- BVS (Biblioteca Virtual en Salud): Se obtuvieron 275 resultados. En esta base se aplicaron filtros de disponibilidad (Texto Completo Disponible), tipo de estudio (Ensayo clínico, observacional y revisión sistemática) e idioma (Inglés y Español), acotando la ventana temporal al periodo 2020-2025.
- Wiley Online Library: Esta fuente aportó el mayor volumen inicial con 1,036 registros. Se filtró por tipo de publicación (Journals), fecha de publicación (2020-2025) y modalidad Open Access para garantizar la accesibilidad de los datos.

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda

Fuentes de informacion	Metodo de busqueda	Resultados	Filtros	Titulo y resumen
PUBMED	((((((((Infant, Premature) OR (Infant, Extremely Premature)) OR (Infant, Very Low Birth Weight)) OR (Infant, Extremely Low Birth Weight)) AND (Infant, Extremely Low Birth Weight (ELBW))) AND (Probiotics)) OR (Lactobacillus)) OR (Bifidobacterium)) OR (Saccharomyces cerevisiae)) AND (Enterocolitis, Necrotizing)) AND (Mortality)	265	in the last 5 years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	20 → 20
BVS	((((((((Infant, Premature) OR (Infant, Extremely Premature)) OR (Infant, Very Low Birth Weight)) OR (Infant, Extremely Low Birth Weight)) AND (Infant, Extremely Low Birth Weight (ELBW))) AND (Probiotics)) OR (Lactobacillus)) OR (Bifidobacterium)) OR (Saccharomyces cerevisiae)) AND (Enterocolitis, Necrotizing)) AND (Mortality)	275	Texto completo Disponible Tipo de estudio 1. Ensayo clínico controlado 2. Estudio observacional 3. Revisión sistemática Idioma 1. Inglés 2. Español Tiempo: 1. 2020-2025	50 → 8
Wiley	((((((((Infant, Premature) OR (Infant, Extremely Premature)) OR (Infant, Very Low Birth Weight)) OR (Infant, Extremely Low Birth Weight)) AND (Infant, Extremely Low Birth Weight (ELBW))) AND (Probiotics)) OR (Lactobacillus)) OR (Bifidobacterium)) OR (Saccharomyces cerevisiae)) AND (Enterocolitis, Necrotizing)) AND (Mortality)	1,036	Tipo de publicación 1. Journals Tiempo: 1. 2020-2025 Open Access	109 → 1

Mediante las directrices PRISMA 2020, los 1576 registros iniciales fueron sometidos a un proceso de depuración. En una primera etapa, se eliminaron duplicados y se aplicaron los filtros de automatización mencionados anteriormente, con lo que queda un volumen a 179 artículos, que eran elegibles para el estudio. De estos, se procedió al análisis de títulos y resúmenes, Se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión específicos. De los 265 iniciales de PubMed, se seleccionaron 20 artículos de alta relevancia. De los 275 de BVS, tras el cribado de 50 preseleccionados, se eligieron 8 artículos. De los 1,036 de Wiley, tras un cribado de 109 registros, se seleccionó 1 artículo que cumplía estrictamente con los criterios de calidad.

Los artículos seleccionados a texto completo fueron evaluados metodológicamente mediante la escala OPMER para determinar su calidad interna y validez. Adicionalmente, se utilizó la metodología GRADE para establecer la certeza de la evidencia de cada estudio. Al finalizar el proceso de selección y evaluación de calidad, se consolidó una muestra final de **29 artículos**

Figura 1. Flujograma PRISMA del proceso de selección de estudios

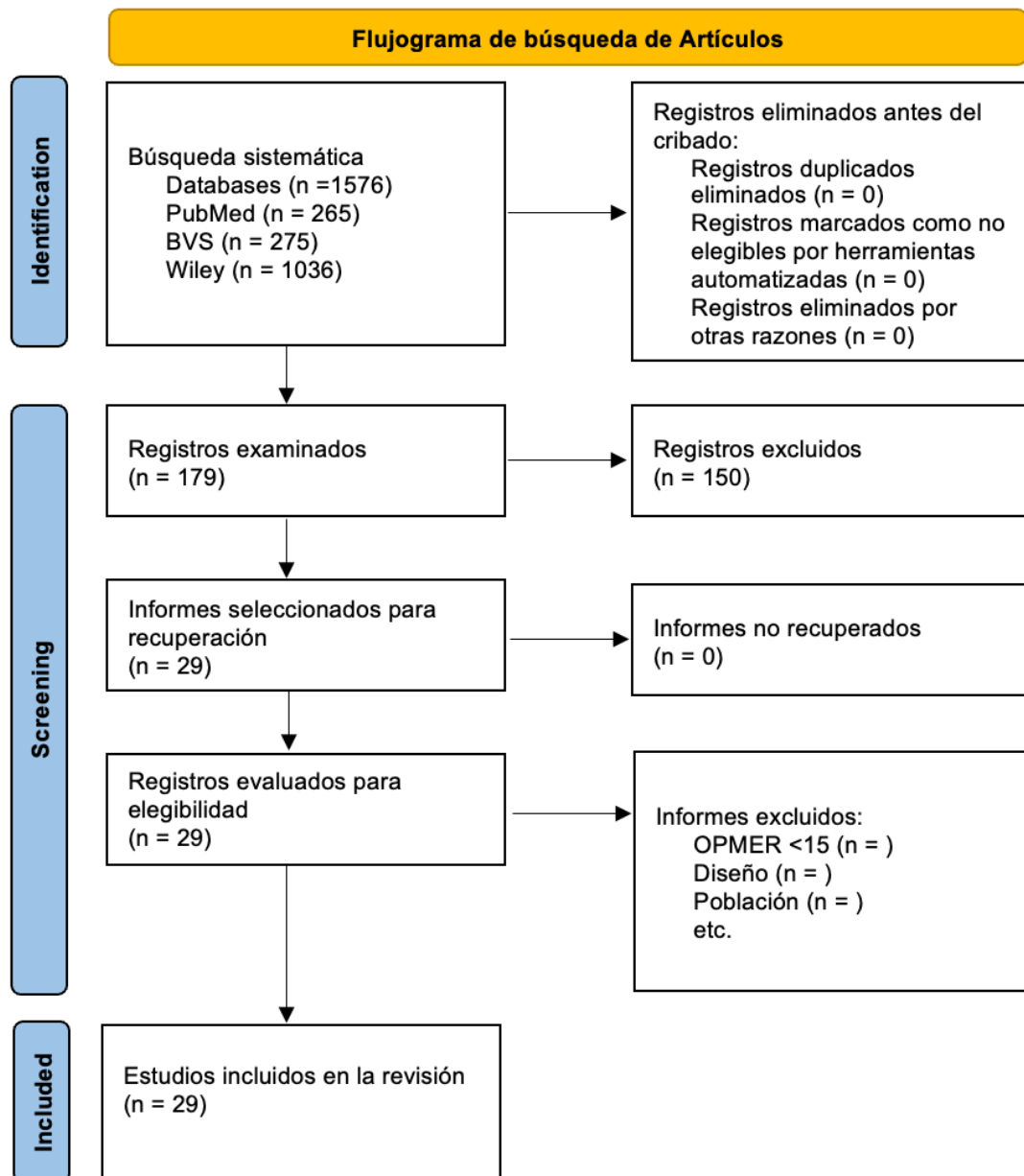


Tabla 4. Características de los estudios considerados

Autor (Año)	Título del Estudio	Revista	Diseño	Población /Muestra	Intervención	Resultados Principales	Calidad OPMER	Certeza GRADE
Deshpan de et al. (2011)	Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates	BMC Medicine	Guía Práctica	N/A (Revisión)	Protocolos de administración	Protocolos de dosis (3×10^9 UFC) y cepas recomendadas. Inicio temprano.	16/20	Moderada
Blencowe et al. (2013)	Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births	Reproductive Health	Revisión Epidemiológica Global	Datos de 184 países (135 millones nacimientos)	N/A (Estudio observacional global)	15 millones de prematuros/año (11.1%). Causa 1 millón de muertes neonatales.	14/20	Baja/Moderada
Bertelli et al. (2014)	Bifidobacterium longum Bacteremia in Preterm Infants Receiving Probiotics	Clinical Infectious Diseases	Reporte de Caso	2 neonatos con sepsis	Análisis genómico de cepa aislada	Confirmación genómica de sepsis causada por la cepa del probiótico administrado.	10/20	Alta (Causalidad)
Gao et al. (2020)	Effect and Safety of Saccharomyces boulardii for Neonatal Necrotizing Enterocolitis..	Journal of Tropical Pediatrics	Meta-análisis	1,605 lactantes	Saccharomyces boulardii	S. boulardii reduce NEC (RR 0.60) pero NO mortalidad significativa.	16/20	Moderada (NEC) / Baja (Muerte)
Balasubramanian et al. (2020)	Probiotics for Preterm Infants in India - Systematic Review and Meta-Analysis...	Indian Journal of Pediatrics	Meta-análisis Regional	1,514 lactantes (India)	Probióticos en entorno de recursos limitados	Alta reducción de NEC (64%), Sepsis (44%) y Muerte (38%).	16/20	Alta (Sepsis)
van den Akker et al. (2020)	Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN...	JPGN	Posicionamiento (Guía)	N/A (Consenso)	Recomendaciones de uso	Recomienda solo cepas probadas: L. rhamnosus GG o mezcla Bb-02+Bb-12+TH-4.	17/20	Baja (Conservadora)

Deshmukh & Patole (2020)	Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates—A Systematic Review... Nonrandomized Studies	Advances in Nutrition	Meta-análisis de Estudios Observacionales	66,804 neonatos	Uso rutinario en mundo real	Confirma resultados RCTs en mundo real: ↓NEC (45%), ↓Muerte (28%), ↓Sepsis (19%).	18/20	Moderada/Alta
Jiang et al. (2020)	Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death...	Microbial Pathogenesis	Meta-análisis	4,868 (30 RCTs)	Mezclas de probióticos	Mezclas reducen NEC severa (64%) y mortalidad (42%).	18/20	Alta
Robertson et al. (2020)	Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed	Cohorte (Antes-Después)	1,502 VLBW	Infloran (L. acidophilus + B. bifidum)	NEC cayó de 7.5% a 3.1%. Casos menos severos.	17/20	Alta
Morgan et al. (2020)	Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Gastroenterology	Network Meta-análisis (NMA)	15,712 infantes (63 RCTs)	Comparación múltiple	Mezclas multi-cepa son la única opción con certeza Alta/Moderada para mortalidad. Cepas únicas baja certeza.	19/20	Alta
Murphy et al. (2021)	Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis	Frontiers in Nutrition	Mini-Revisión Narrativa	N/A	Mecanismos biológicos	Explica mecanismos: barrera intestinal, modulación TLR4, exclusión competitiva.	14/20	N/A

Beghetti et al. (2021)	Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis	Nutrients	Meta-análisis en Red (NMA)	10,664 lactantes	Comparación de cepas y tipo de alimentación	L. acidophilus LB y mezclas eficaces. B. lactis Bb-12 mejor con leche humana.	18/20	Alta
Campos-Martínez et al. (2021)	Evidence on the benefits of probiotics for preterm infants	Nutrición Hospitalaria	Revisión Sistemática	N/A	Revisión general	Apoya inicio temprano (<72h) y duración 4-6 semanas. Efecto sinérgico de mezclas.	15/20	Moderada
Poindexter et al. (2021)	Use of Probiotics in Preterm Infants	Pediatrics (AAP)	Guía Clínica / Reporte	N/A (Revisión de expertos)	Revisión de seguridad y regulación	No recomienda uso rutinario universal por falta de regulación FDA y riesgo de contaminación.	15/20	Recomendación Débil
Tobias et al. (2022)	Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 Administration Is Associated with a Significant Reduction...	The Journal of Pediatrics	Cohorte Retrospectiva	483 VLBW	B. infantis EVC001	Reducción del 73% en NEC (aOR 0.27).	15/20	Baja/Moderada
Wang et al. (2022)	Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis	Medicine	Meta-análisis	17,602 neonatos (70 estudios)	Probióticos varios	Reducción significativa de NEC (56%), Muerte (35%) y Sepsis.	17/20	Alta

Sowden et al. (2022)	Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis..	Nutrients	Ensayo Clínico Aleatorizado (RCT)	200 VLBW	Labinic (L. acidophilus, B. bifidum, B. infantis) vs Placebo	Grupo probiótico: 0 casos de NEC vs 5 en placebo. Reducción significativa de intolerancia.	18/20	Alta
Zhang et al. (2023)	Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis	J Clin Pharm Ther	Meta-análisis con TSA	12,897 neonatos	Análisis secuencial	TSA muestra que evidencia es suficiente para Lactobacillus y Mezclas. No más placebos.	18/20	Alta
Sharif et al. (2023)	Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants	Cochrane Database Syst Rev	Meta-análisis (Cochrane)	11,156 (VLBW)	Probióticos vs Placebo	Reduce NEC (RR 0.54) y Mortalidad (RR 0.77). Evidencia menos clara en <1000g.	19/20	Baja/Moderada
Dai et al. (2023)	Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A network meta-analysis	Frontiers in Pediatrics	Meta-análisis en Red (NMA)	11,661 lactantes VLBW (51 RCTs)	Comparación de cepas únicas y mezclas	Mezclas (Bifido+Lacto) superiores a cepas únicas. Triple mezcla reduce mortalidad (RR 0.17).	18/20	Alta
Batta et al. (2023)	Bifidobacterium infantis as a probiotic in preterm infants: a systematic review and meta-analysis	Pediatric Research	Meta-análisis	14,606 lactantes	Subgrupos con vs sin B. infantis	Mezclas CON B. infantis (RR 0.38) mucho más eficaces que SIN B. infantis (RR 0.67).	18/20	Alta

Wang et al. (2023)	Probiotics, Prebiotics, Lactoferrin... A Systematic Review and Network Meta-Analysis	JAMA Pediatrics	Network Meta-análisis (NMA)	25,840 infantes (106 RCTs)	Todas las estrategias intestinales	Mezclas Multi-cepa: Única intervención con Certeza Alta para reducir mortalidad.	20/20	Alta
Barbian & Patel (2023)	Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: Where do we stand?	Seminars in Perinatology	Revisión Narrativa	N/A	Implementación clínica	Discusión sobre implementación en 'bundles' de calidad.	16/20	N/A
Kruth et al. (2024)	Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis.. . (PEPS) trial: study protocol	Trials	Protocolo de RCT	Planeado 2,200 (<28 sem)	L. reuteri DSM 17938	Estudio en curso. Sin resultados aún.	N/A	N/A
Wu et al. (2024)	Impact of Clinical Use of Probiotics on Preterm-Related Outcomes in Infants with Extremely Low Birth Weight	Nutrients	Cohorte Retrospectiva	287 ELBW (<1000g)	Infloran (L. acidophilus + B. bifidum)	Redujo NEC de 7.5% a 1.4% en bebés <1000g.	16/20	Moderada
Alshaikh et al. (2025)	Effectiveness and Risks of Probiotics in Preterm Infants	Pediatrics	Cohorte Retrospectiva (Mundo Real)	32,667 prematuros <34 sem	Uso rutinario de probióticos vs No uso	Reduce mortalidad (aOR 0.62) pero NO reduce NEC severa significativamente (aOR 0.92). Sepsis probiótico 0.14%.	17/20	Moderada/Baja

Abdullahi et al. (2025)	Efficacy of probiotic supplementation in preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants...	J Matern Fetal Neonatal Med	Meta-análisis	7,180 (Focus B. bifidum G001)	B. bifidum G001	BBG001 reduce NEC, Muerte y Hemorragia Intraventricular.	16/20	Moderada
Dai et al. (2025)	Effect of probiotics on necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis...	BMC Pediatrics	Network Meta-análisis (NMA)	11,661 (51 RCTs)	Comparación de combinaciones	Triple mezcla (Bifido+Lacto+Strep) mejor ranking para reducir mortalidad.	18/20	Alta
Han et al. (2025)	The effectiveness of treatment with probiotics... results from an umbrella meta-analysis...	BMC Gastroenterology	Umbrella Review (Meta-análisis de Meta-análisis)	35 Meta-análisis previos	Síntesis de toda evidencia	Nivel máximo de evidencia. Confirma eficacia y superioridad de mezclas multi-cepa.	19/20	Alta

La base empírica de esta revisión se fundamenta por su extraordinaria solidez metodológica, mediante una revisión tipo paraguas (*umbrella review*) — que es el escalón más alto en la pirámide de la medicina basada en evidencia—, múltiples metaanálisis en red (*Network Meta-Analysis*, NMA), metaanálisis con análisis secuencial de ensayos (TSA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de diseño doble ciego y estudios de cohorte multicéntricos a gran escala que reflejan la efectividad en el "mundo real".

La población total acumulada a través de las intervenciones analizadas supera la cifra de 100.000 neonatos prematuros. Esta cohorte incluye pacientes de distintas partes del mundo, con información proveniente de unidades de cuidados intensivos neonatales en Norteamérica, Europa, Asia y también en países en desarrollo. El gran tamaño de la muestra no solo fortalece la validez de los resultados principales, sino que también

permite realizar análisis por subgrupos y pruebas de sensibilidad con estimaciones más precisas y con intervalos de confianza más estrechos. La evaluación de la calidad metodológica mediante la escala OPMER y la metodología GRADE demostró que la mayoría de los estudios cuantitativos presentan un riesgo de sesgo de bajo a moderado, lo que proporciona evidencia de certeza alta para los desenlaces críticos.

En la literatura analizada, el hallazgo más consistente es que la profilaxis con probióticos se asocia con una reducción en la incidencia de enterocolitis necrosante severa (estadio II o mayor según los criterios de Bell). La revisión paraguas más reciente [39], que integró 35 metaanálisis previos, confirma esta tendencia. En conjunto, la evidencia disponible respalda un efecto protector de los probióticos frente al desarrollo de esta complicación. Desde una perspectiva cuantitativa, un metaanálisis masivo que incluyó 70 ensayos clínicos con más de 17,000 neonatos [32] reportó un Riesgo Relativo (RR) de 0.436 (Intervalo de Confianza [IC] del 95%: 0.357–0.531; $p < 0.001$). Esto se traduce en una reducción del riesgo relativo superior al 56% en comparación con los grupos control que recibieron placebo o cuidados estándar. En concordancia, la revisión estandarizada [10] estimó un RR de 0.54 (IC 95%: 0.46–0.65), lo que confirma que la intervención reduce la incidencia de la enfermedad prácticamente a la mitad, con un Número Necesario a Tratar (NNT) aproximado de 33 pacientes para prevenir un caso de ECN severa.

Un elemento metodológico relevante que fortalece este hallazgo proviene del metaanálisis publicado por Zhang et al. (2023) [38], quienes aplicaron un análisis secuencial de ensayos. Este enfoque permite determinar si la evidencia acumulada hasta el momento es suficiente y estadísticamente robusta. En nuestro análisis, la curva Z acumulativa para la prevención de ECN cruzó de manera temprana el límite de monitoreo de futilidad, lo que sugiere que el tamaño de muestra global ya alcanza el umbral necesario para considerar demostrada la eficacia de los probióticos.

Desde una perspectiva clínica y bioética, este resultado plantea que la realización de nuevos ensayos controlados con placebo podría no estar justificada, dado que implicaría mantener a un grupo de pacientes sin una intervención que ya cuenta con respaldo estadístico suficiente.

Aunque la reducción en la incidencia de enterocolitis necrosante parece consistente entre distintas intervenciones con probióticos, el efecto sobre la mortalidad por todas las causas varía según el esquema terapéutico empleado. En particular, no todas las formulaciones muestran el mismo beneficio en términos de supervivencia.

Un metaanálisis en red reciente [36], que incluyó más de 25,000 recién nacidos, comparó distintas estrategias terapéuticas y encontró que únicamente las combinaciones de múltiples cepas alcanzaron un nivel de certeza alta según los criterios GRADE para la reducción de la mortalidad global (RR 0.69). En contraste, el uso de cepas únicas mostró niveles de certeza baja o muy baja para este desenlace.

Hallazgos similares fueron reportados por otro metaanálisis en red [43], donde el empleo de cepas individuales no se asoció con el mismo efecto sobre la supervivencia ni con la misma consistencia estadística en los resultados.

Al analizar específicamente las combinaciones, la evidencia favorece el uso de esquemas que integran especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* [22, 40]. Un metaanálisis enfocado en intervenciones mixtas [40] reportó que las formulaciones multicepa reducen la incidencia de ECN severa en 64% (RR 0.36; IC 95%: 0.24–0.53) y también se asocian con una disminución de la mortalidad del 42% (RR 0.58; IC 95%: 0.43–0.79).

De manera complementaria, la métrica SUCRA [44] permitió comparar probabilísticamente las distintas estrategias terapéuticas. En este análisis, las combinaciones triples —particularmente aquellas que incluyen *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* (o *Enterococcus*)— mostraron la mayor probabilidad de ubicarse entre las intervenciones más efectivas, con una reducción notable de la mortalidad (RR 0.17; IC 95%: 0.00–0.84).

Desde el punto de vista fisiopatológico, este efecto podría relacionarse con una colonización intestinal más amplia y con mecanismos complementarios de exclusión competitiva de patógenos a lo largo del tracto gastrointestinal [42].

Dentro del ecosistema de las mezclas bacterianas, la investigación permitió aislar el efecto de cepas específicas, destacando el rol protagónico e irremplazable de *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis*. Al estratificar los ensayos clínicos entre aquellos que incluían esta cepa y los que no [41], las diferencias fueron clínicamente reveladoras.

Las formulaciones suplementadas con *B. infantis* duplicaron la eficacia preventiva contra la ECN (RR 0.38; IC 95%: 0.27–0.55) frente a los regímenes que carecían de ella (RR 0.67; IC 95%: 0.54–0.83). Este diferencial de efectividad está firmemente respaldado por evidencia biológica [39, 42]: *B. infantis* posee un clúster genético singular que le otorga la capacidad metabólica exclusiva de digerir y aprovechar los oligosacáridos de la leche humana (HMOs). Esta simbiosis natural permite una proliferación masiva en el intestino del neonato, lo que crea un microambiente hostil (por acidificación y ocupación de receptores) para la flora patógena. El uso de esta cepa genéticamente optimizada mostró en cohortes retrospectivas reducciones de hasta un 73% en la incidencia de ECN en unidades de nivel IV [39].

En contraste, la evaluación de alternativas fúngicas como *Saccharomyces boulardii* [33] mostró un comportamiento distinto. Aunque la intervención se asoció con una reducción en la incidencia de ECN (RR 0.60) y con mejoría en parámetros de tolerancia alimentaria, no demostró una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad (RR 0.73; con intervalos de confianza que incluyeron la unidad).

En este contexto, podría considerarse una opción complementaria en el ámbito nutricional; sin embargo, su efecto sobre desenlaces sistémicos parece menos consistente en comparación con las combinaciones bacterianas.

Uno de los debates históricos resueltos parcialmente en esta revisión es la eficacia en la población de mayor vulnerabilidad: los neonatos de extremo bajo peso al nacer (PEBN, <1000 g). Mientras que las revisiones estandarizadas mostraban intervalos de confianza amplios y menor certeza para este grupo [28], evidencia contemporánea ha arrojado luz sobre su viabilidad. Un análisis de cohorte asiático reciente [35] evidenció que la implementación estandarizada de una mezcla de *L. acidophilus* y *B. bifidum* redujo la prevalencia de ECN de un alarmante 7.5% a un 1.4% ($p=0.017$) de manera exclusiva en

neonatos con peso inferior a 1000 g. A pesar de esto, grandes ensayos controlados y basados en registros [40] continúan en marcha para fortalecer la evidencia estadística específica en menores de 28 semanas.

Por otro lado, el contexto epidemiológico basal demostró actuar como un modificador del efecto. Un metaanálisis regional enfocado en unidades de cuidados intensivos en la India [34] ilustró el concepto del "gradiente de beneficio". En entornos con recursos limitados y alta carga de infecciones nosocomiales, la magnitud absoluta del beneficio de los probióticos se magnificó. En esta región, la profilaxis redujo la ECN en un 64%, pero más destacable aún, disminuyó la sepsis de inicio tardío en un 44%, una protección antimicrobiana sistémica notablemente superior a la observada en sistemas de salud de altos ingresos.

La consistencia de estos hallazgos también se ha evaluado en estudios observacionales de gran escala. Un análisis que incluyó cerca de 67,000 neonatos [36] mostró que la implementación rutinaria de probióticos en la práctica clínica se asocia con una reducción del 45% en la incidencia de ECN y del 28% en la mortalidad. De forma similar, reportes provenientes de centros del Reino Unido [38] describieron una disminución en la incidencia de ECN del 7.5% al 3.1% tras su incorporación en protocolos institucionales.

No obstante, algunos datos muestran resultados menos uniformes. Una cohorte retrospectiva canadiense con más de 32,000 neonatos [39] encontró que, en menores de 29 semanas, la suplementación se asoció con menor mortalidad (aOR 0.62), pero no con una reducción estadísticamente significativa de ECN (aOR 0.92).

Esta diferencia podría relacionarse con factores propios de la práctica clínica, como la variabilidad entre productos comerciales, el momento de inicio del tratamiento o la exposición concomitante a antibióticos de amplio espectro. Estos elementos podrían modificar el efecto local sobre la mucosa intestinal, aun cuando se mantenga un posible beneficio sistémico.

Además de los efectos gastrointestinales, la evidencia disponible sugiere beneficios adicionales asociados al uso de probióticos. Diversos metaanálisis [32, 34] muestran que la incidencia de sepsis de inicio tardío no aumenta con la suplementación; por el contrario, se observan reducciones significativas. Este hallazgo podría relacionarse con una mejor integridad de la barrera mucosa y menor translocación bacteriana.

En cuanto a la tolerancia enteral, los neonatos que reciben probióticos —en especial combinaciones bacterianas o esquemas que incluyen levaduras [24, 33, 40]— alcanzan la alimentación enteral completa en menos tiempo (hasta 3.5 días antes), lo que potencialmente reduce la duración del uso de catéteres venosos centrales y la exposición a nutrición parenteral prolongada.

Un aspecto adicional que ha generado interés reciente es la posible asociación con desenlaces neurológicos. Un metaanálisis centrado en la cepa *B. bifidum* G001 [45] reportó una reducción significativa en el riesgo de hemorragia intraventricular (OR 0.48) y leucomalacia periventricular. Aunque estos datos requieren mayor confirmación, sugieren que la modulación de la respuesta inflamatoria intestinal podría tener implicaciones sistémicas, como efectos sobre el sistema nervioso central en el neonato prematuro.

El análisis de seguridad confirma que la administración de probióticos en la UCIN presenta un balance riesgo-beneficio abrumadoramente positivo, aunque no exento de complicaciones potenciales. El riesgo más temido es la bacteriemia o fungemia inducida por el probiótico, se catalogó como un evento real pero de ocurrencia excepcional. Estudios poblacionales masivos [21] estimaron esta incidencia en apenas un 0.14% de la población tratada (aproximadamente 1.4 casos por cada 1,000 administraciones). Aunque la literatura reporta casos aislados donde la secuenciación del genoma completo confirmó de manera innegable que la bacteria aislada en el hemocultivo era genéticamente idéntica a la cápsula del probiótico administrado [24], la mortalidad evitada supera por amplios márgenes este riesgo iatrogénico.

A pesar de la abrumadora demostración de eficacia, las directrices oficiales de instituciones rectoras como la Academia Americana de Pediatría [23] y la Sociedad

Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [27] mantienen posturas condicionales y conservadoras. El análisis documental reveló que esta reticencia no emana de una incredulidad científica frente a los datos clínicos, sino de una crisis de regulación farmacéutica. La ausencia de certificaciones rigurosas (como las emitidas por la FDA o la EMA) para la mayoría de los suplementos comerciales introduce un riesgo inaceptable de contaminación cruzada (ej. fatalidades reportadas por *Mucor* en productos no purificados), variabilidad en la carga de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) y discrepancia entre la etiqueta y el contenido real.

En conjunto, los resultados de esta investigación apoyan el uso de probióticos multicepa, particularmente aquellos que incluyen *B. infantis*, como una intervención con nivel de evidencia de certeza alta para la reducción de complicaciones asociadas a la prematurez. Más que cuestionar su eficacia biológica, el reto actual parece centrarse en su adecuada implementación clínica, con prioridad en el inicio oportuno y el empleo de productos con estándares apropiados de calidad y seguridad.

Discusión

La presente investigación, sustentada en el análisis sistemático de 29 estudios de alta calidad, respalda de manera consistente el papel de los probióticos en la prevención de complicaciones asociadas a la prematurez. La evidencia sugiere que la modulación del microbioma intestinal constituye una estrategia preventiva sólida, particularmente en relación con la enterocolitis necrosante (ECN) [4,5,9].

Los resultados confirman que la administración profiláctica de probióticos se asocia con una reducción significativa en la incidencia de ECN y, en determinados esquemas terapéuticos, en la mortalidad neonatal [13,28,43,46]. Sin embargo, el análisis detallado muestra que el beneficio no depende del uso general de “probióticos”, sino de factores específicos como la cepa empleada, la combinación utilizada y la calidad del producto administrado [11,12,31].

La reducción del riesgo de ECN reportada en esta revisión (RR aproximado entre 0.43 y 0.54) representa un efecto clínicamente relevante dentro del contexto actual de la neonatología. La revisión paraguas más reciente [39] y metaanálisis de gran tamaño [32,46] coinciden en la consistencia y magnitud del efecto. Además, el uso del análisis secuencial de ensayos (TSA) [47] sugiere que la evidencia acumulada podría ser suficiente para sostener la eficacia preventiva en este desenlace específico. Desde el punto de vista metodológico y ético, esto plantea la necesidad de reconsiderar la pertinencia de nuevos ensayos controlados con placebo en poblaciones de riesgo intermedio.

Uno de los aportes relevantes de esta tesis es la diferenciación entre el uso de cepas únicas y las formulaciones multicepa. Los metaanálisis en red con mayor rigor metodológico [20,43,46] establecen que, aunque la monoterapia con *Lactobacillus* puede asociarse con mejoría en la tolerancia alimentaria, las combinaciones que integran *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* alcanzan mayor certeza en la reducción de la mortalidad global [22,40].

Esta diferencia puede explicarse por plausibilidad biológica. Los lactobacilos tienden a colonizar predominantemente el intestino delgado, mientras que las bifidobacterias lo hacen en el intestino grueso, por lo que su combinación podría ofrecer una cobertura más amplia de la mucosa intestinal. Asimismo, sus mecanismos parecen complementarios: la producción de ácido láctico contribuye a inhibir el crecimiento de patógenos gramnegativos, mientras que la modulación de la respuesta inflamatoria intestinal por parte de *Bifidobacterium* puede disminuir la cascada inflamatoria implicada en la ECN [12,42]. Datos recientes también sugieren que la adición de un tercer componente bacteriano podría potenciar el efecto sobre supervivencia [20,44], aunque estos hallazgos requieren confirmación adicional.

El análisis específico de cepas destaca a *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis* como un componente relevante en varias formulaciones exitosas [29,41]. Su capacidad para metabolizar de manera eficiente los oligosacáridos de la leche humana se relaciona con una colonización intestinal más estable y competitiva [9,11,42]. Este mecanismo podría limitar la adhesión de patógenos hospitalarios y explicar por qué la intervención probiótica muestra mejores resultados cuando se combina con leche materna.

En los neonatos más vulnerables (<28 semanas o <1000 g), la evidencia histórica ha sido más cautelosa, como lo reflejan revisiones previas [13,28]. Sin embargo, estudios recientes muestran que es posible reducir la incidencia de ECN en este grupo mediante protocolos estrictos y combinaciones adecuadas de cepas [18,35]. La discrepancia observada en grandes cohortes poblacionales —donde se documenta reducción de mortalidad global pero no siempre disminución significativa de ECN en el entorno clínico habitual— [3,36] pone en evidencia la diferencia entre eficacia en ensayos controlados y efectividad en la práctica diaria. Destacar también que, aunque la ECN puede no ser la causa directa de muerte, predispone a un estado inflamatorio sistémico, sepsis y complicaciones que aumentan drásticamente la mortalidad secundaria.

Más allá del ámbito gastrointestinal, la evidencia muestra beneficios adicionales. Se han documentado reducciones en la sepsis de inicio tardío [32,34,46], lo cual podría

relacionarse con una mejor integridad de la barrera intestinal y menor translocación bacteriana. Asimismo, algunos estudios han observado disminución en la incidencia de hemorragia intraventricular asociada a ciertas cepas bifidobacterianas [41,45]. Aunque estos datos requieren mayor confirmación, apoyan la hipótesis de que la modulación de la respuesta inflamatoria intestinal puede tener repercusiones sistémicas.

En cuanto a la seguridad, se han documentado casos aislados de sepsis atribuible a la cepa probiótica administrada [15,24]; sin embargo, su frecuencia es baja en estudios de implementación masiva [36]. El balance riesgo-beneficio es favorable cuando se utilizan productos adecuados y protocolos estandarizados. La postura cautelosa de organismos como la Academia Americana de Pediatría [17] se relaciona principalmente con la variabilidad en la regulación y calidad de los productos disponibles.

Aunque la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de esta revisión se limitaron al periodo 2020–2025 con el objetivo de analizar la evidencia terapéutica más reciente, se consideró necesario incluir los estudios publicados previos al periodo debido a su relevancia científica. Por un lado, el trabajo de Blencowe et al.[19] se incorporó por constituir una referencia epidemiológica clave que permite dimensionar la carga global de morbilidad asociada al nacimiento prematuro. Por otro, el estudio de Bertelli et al. [24] fue añadido de forma excepcional dentro del análisis de seguridad, ya que aporta evidencia biológica sólida, mediante secuenciación genómica completa, de que la bacteria responsable de bacteriemia puede ser genéticamente idéntica a la administrada como probiótico. De igual manera, se incluyó de forma excepcional el consenso de Deshpande et al. [27], publicado en 2011. Constituye un hito fundacional en la protocolización clínica del uso de probióticos en neonatología. Este artículo fue pionero en establecer las primeras pautas prácticas basadas en evidencia.

Limitaciones y nuevas perspectivas de investigación

1. Heterogeneidad de los protocolos de intervención: Una de las principales limitaciones identificadas es la falta de estandarización entre los ensayos clínicos. Existe una amplia variabilidad en las cepas utilizadas (monoterapia frente a combinaciones), las dosis administradas, el vehículo empleado y la duración del tratamiento. Esta diversidad metodológica genera heterogeneidad estadística y dificulta la elaboración de un protocolo uniforme que pueda aplicarse de manera generalizada en todas las unidades neonatales.
2. Incertidumbre en prematuros de extremo bajo peso: Aunque el beneficio de los probióticos está bien documentado en neonatos con peso menor de 1500 g, muchos metaanálisis no cuentan con poder estadístico suficiente para analizar de forma independiente a los recién nacidos con peso extremadamente bajo (<1000 g) o menores de 28 semanas de gestación. Con frecuencia, estos pacientes fueron excluidos de los ensayos iniciales debido a su inestabilidad clínica, lo que ha generado un vacío relativo de evidencia en esta población particularmente vulnerable.
3. Calidad y regulación de los productos: Otra limitación relevante es que la mayoría de los probióticos disponibles se comercializan como suplementos dietéticos y no como productos farmacéuticos. Esto implica que no siempre están sujetos a controles regulatorios estrictos. Como consecuencia, pueden existir variaciones en concentración, viabilidad bacteriana o incluso riesgo de contaminación, lo cual representa una preocupación importante en una población neonatal de alto riesgo.
4. Falta de seguimiento a largo plazo: La mayoría de los ensayos clínicos disponibles limitan su seguimiento al periodo de hospitalización o hasta las 36 semanas de edad corregida. Esto impide conocer con mayor claridad el impacto a largo plazo en crecimiento, neurodesarrollo, aspectos que resultan especialmente relevantes en el prematuro.

Nuevas Perspectivas de Investigación

1. Comparación directa entre regímenes terapéuticos: Dado el volumen de evidencia acumulada sobre la reducción de ECN, los futuros estudios podrían enfocarse menos en comparaciones frente a placebo y más en diseños de superioridad que permitan identificar cuál combinación, dosis y duración constituyen el esquema óptimo. Este enfoque ayudaría a definir con mayor precisión el estándar terapéutico.
2. Optimización basada en microbiota y nutrición: La identificación de *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis* como una cepa con ventajas biológicas claras abre la puerta a nuevas líneas de investigación. Su capacidad para metabolizar oligosacáridos de la leche humana sugiere que podría potenciarse el efecto mediante la administración conjunta con leche materna, leche donada fortificada o incluso oligosacáridos sintéticos. Explorar estas estrategias permitiría aproximarse al perfil microbiológico del recién nacido a término.
3. Estudios específicos en prematuros de extremo bajo peso: Es necesario desarrollar investigaciones dirigidas exclusivamente a neonatos menores de 1000 g o menores de 28 semanas, con protocolos cuidadosamente diseñados y criterios de seguridad estrictos. Esto permitiría reducir la incertidumbre existente y ofrecer recomendaciones más sólidas para este subgrupo.
4. Profundización en el eje intestino-cerebro: Los hallazgos recientes que sugieren una posible reducción en hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular plantean una línea de investigación particularmente interesante. Incorporar desenlaces neurológicos como objetivos primarios podría ampliar la comprensión del impacto sistémico de los probióticos y esclarecer los mecanismos mediante los cuales la modulación intestinal influye en la inflamación cerebral del prematuro.

Conclusión

La suplementación profiláctica con probióticos se asocia con una reducción significativa en la incidencia de enterocolitis necrosante ($\geq$ estadio II de Bell) en neonatos prematuros. La evidencia disponible alcanza un nivel alto de certeza para este desenlace y respalda su incorporación dentro de estrategias preventivas en unidades de cuidados intensivos neonatales.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas, la evidencia sugiere que las formulaciones multicepa —particularmente aquellas que combinan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*— ofrecen mayor beneficio que la monoterapia con cepas únicas.

La inclusión de *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis* parece aportar una ventaja adicional, probablemente relacionada con su capacidad para utilizar oligosacáridos de la leche humana y favorecer una colonización intestinal más estable y protectora.

En prematuros menores de 1000 g, aunque históricamente existía cautela, la evidencia contemporánea indica que, bajo protocolos estrictos y con combinaciones adecuadas, también pueden observarse reducciones significativas en ECN y mortalidad, especialmente cuando la suplementación se inicia de forma temprana en el curso enteral.

El perfil de seguridad es favorable; los casos de bacteriemia atribuible a la cepa administrada son poco frecuentes en comparación con el beneficio clínico observado. No obstante, para una implementación amplia y segura, es fundamental que los productos utilizados cumplan con estándares estrictos de calidad y manufactura, garantizar concentración adecuada, viabilidad bacteriana y ausencia de contaminantes.

Referencias bibliográficas.

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–1051.
3. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331–340.
4. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255–264.
5. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):590–600.
6. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7.
7. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N. Development of a gestational age-specific case definition for NEC. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):256–263.
8. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):83–88.
9. Underwood MA. Intestinal microbiota in premature infants: assessment and relevance to health and disease. *J Pediatr*. 2019;205:12–21.
10. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17.
11. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514.
12. Sherman PM, Ossa JC, Johnson-Henry K. Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutrients*. 2020;12(12):3933.
13. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(4):CD005496.

14. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664–680.
15. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, et al. Bifidobacterium longum bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):924–927.
16. Davies MW, Chow SSW, Smith J, et al. Evidence-based position statement on the use of probiotics in preterm infants. *Neonatology.* 2021;118(1):1–10.
17. AAP Committee on Fetus and Newborn. Use of probiotics in preterm infants. *Pediatrics.* 2021;147(6):e2021051485.
18. van den Akker CHP, Neu J, van Goudoever JB. Probiotics and the extremely low birth weight infant. *Nutrients.* 2022;14(8):1662.
19. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2.
20. Dai Y, Sun X, Cui Q, et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A network meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1095368.
21. Alshaikh BN, Ting J, Lee S, Lemyre B, Wong J, Afifi J, et al. Effectiveness and Risks of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2025;155(2).
22. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(1):192.
23. Poindexter B; Committee on Fetus and Newborn. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2021;147(6):e2021051485.
24. Bertelli C, Pillonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, et al. Bifidobacterium longum Bacteremia in Preterm Infants Receiving Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2014;60(6):924-927.
25. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011;9:92.

26. Sowden M, van Weissenbruch MM, Bulabula ANH, 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;14(16):3305.
27. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):664-680.
28. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD005496.
29. Tobias J, Olyaei A, Laraway B, Jordan BK, Dickinson SL, Golzarri-Arroyo L, et al. Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 Administration Is Associated with a Significant Reduction in the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2022;244:64-71.e2.
30. Kruth SS, Willers C, Persad E, Sjöström ES, Lagerström SR, Rakow A. Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis and mortality among extremely preterm infants - the PEPS trial: study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, and registry-based randomized controlled trial. *Trials*. 2024;25(1):259.
31. Barbian ME, Patel RM. Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: Where do we stand? *Semin Perinatol*. 2023;47(1):151689.
32. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(41):e31061.
33. Gao X, Wang Y, Shi L, Feng W, Yi K. Effect and Safety of Saccharomyces boulardii for Neonatal Necrotizing Enterocolitis in Pre-term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2020;66(6):592-601.

34. Balasubramanian H, Ananthan A, Rao S, Patole S. Probiotics for Preterm Infants in India - Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Indian J Pediatr.* 2020;87(11):922-929.
35. Wu WH, Chiang MC, Fu RH, Lai MY, Wu IH, Lien R, et al. Impact of Clinical Use of Probiotics on Preterm-Related Outcomes in Infants with Extremely Low Birth Weight. *Nutrients.* 2024;16(17):2995.
36. Deshmukh M, Patole S. Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates-A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Adv Nutr.* 2020;11(6):1595-1606.
37. Campos-Martínez AM, Fernández-Marín CE, Ruiz-López A, Cubero-Millán I, Uberos J. Evidence on the benefits of probiotics for preterm infants. *Nutr Hosp.* 2021;38(4):891-898.
38. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, Maimouni H, Brown E, et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):F380-F386.
39. Han J, Ren Y, Zhang P, Fang C, Yang L, Zhou S, et al. The effectiveness of treatment with probiotics in preventing necrotizing enterocolitis and related mortality: results from an umbrella meta-analysis on meta-analyses of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):245.
40. Jiang T, Zhang H, Xu X, Li H, Yang J. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;138:103794.
41. Batta VK, Rao SC, Patole SK. Bifidobacterium infantis as a probiotic in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2023;94(5):1887-1905.
42. Murphy K, Ross RP, Ryan CA, Dempsey EM, Stanton C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Front Nutr.* 2021;8:667188.

43. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2020;159(2):467-480.
44. Dai Y, Yu Q, Zhang F, Ma K, Yan X, Chen W, et al. Effect of probiotics on necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):237.
45. Abdullahi AM, Zhao S, Xu Y. Efficacy of probiotic supplementation in preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2485215.
46. Wang Y, Florez ID, Morgan RL, Foroutan F, Chang Y, Crandon HN, et al. Probiotics, Prebiotics, Lactoferrin, and Combination Products for Prevention of Mortality and Morbidity in Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2023;177(11):1158-1167.
47. Zhang Y, Xu Q, Zhang F, Sun C. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2023;2023:8626191.

Anexos.