

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN
RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Diana Alejandra Cobón Chávez

Yoseline Andrea Lemus Vásquez

Médico y Cirujano

Guatemala, mayo de 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que las estudiantes:

1. DIANA ALEJANDRA COBÓN CHÁVEZ 201500382 3002612410101
2. YOSELINE ANDREA LEMUS VÁSQUEZ 201500391 3042776060114

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECTORIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

Trabajo asesorado por el Dr. Obed Misael Godínez Mejía y revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de mayo del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez
Coordinadora


COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-


Escuela de Ciencias Médicas
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:


1. DIANA ALEJANDRA COBÓN CHÁVEZ 201500382 3002612410101
2. YOSELINE ANDREA LEMUS VÁSQUEZ 201500391 3042776060114

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECTORIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de mayo del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

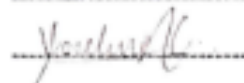


Guatemala, 25 de mayo del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que nosotras:

1. DIANA ALEJANDRA COBÓN CHÁVEZ
2. YOSELINE ANDREA LEMUS VÁSQUEZ

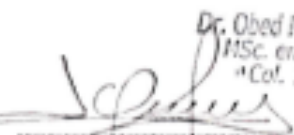
Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**USO DE PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECTORIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**


Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Obed Misael Godínez Mejía


Dr. Obed M. Godínez M.
MSc. en Pediatría
Col. 18,405

Revisor:
Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Registro de personal: 11048


Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y de las otras instancias competentes que así lo requieran.

Dedicatorias

A Dios, por ser mi fuerza en la debilidad, a quien le debo todo lo que he alcanzado por su amor y bendiciones hasta el día de hoy, a Ti doy toda la honra y gloria. A toda mi familia, por apoyarme incondicionalmente, por ser grandes pilares en mi vida: lograr esta meta no hubiese sido posible sin ustedes; los amo.

“Mas yo en ti confío, oh Jehová; digo: Tú eres mi Dios”.

Salmos 31:14

Diana Alejandra Cobón Chávez

Dedicatorias

A Dios, a mis padres y hermanos por ser los pilares en mi vida, brindarme todo su apoyo y cariño incondicionalmente. A mi abuelo Luis Phillips, que en paz descansa, por siempre haber creído en mí y alentar mi sueño como si fuera suyo. Culminar esta meta no hubiera sido posible sin ustedes.

Yoseline Andrea Lemus Vásquez

Agradecimientos

A Dios, por amarme, darme sabiduría y derramar bendiciones sobre mi vida hasta el día de hoy; me has regalado una familia y amigos maravillosos. Gracias por darme la oportunidad de lograr mi sueño, porque has estado conmigo y no ha pasado un día de mi vida que no esté segura que existes y que me cuidas.

A mi familia, mi padre Esduardo Cobón por apoyarme; a mi madre Eugenia Chávez por cada día levantarse conmigo antes de ir a la universidad o al hospital, por su amor incondicional y nunca dudar de que lo lograría. A mis hermanos Jackeline y Ángel por amarme y creer en mí. A mis tíos, Enrique Chávez y Liliana Gonzáles, por su apoyo en cada etapa de mi carrera, por abrirme los brazos y amarme de la forma en la que lo hacen, jamás terminaré de agradecerles lo que han hecho por mí. A mis tíos John y Betty Borges, por apoyarme desde lejos y su cariño. A toda mi familia que en diferentes etapas de mi carrera me apoyaron a seguir adelante, jamás terminaré de agradecerles por su amor.

A mis amigos, por acompañarme y por su amor. Gracias a todos los que estuvieron desde el inicio y a los que conocí en el camino, por sentarse largas horas a estudiar conmigo, por cada abrazo cuando lo necesité, confiar en mí y decirme que juntos lo lograríamos. Estoy orgullosa de cada uno de ustedes, de la calidad de seres humanos que son, los tendré en mi corazón y tienen una amiga en la que pueden apoyarse cuando lo necesiten.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, por ser mi casa de estudios durante 7 años, por permitirme formarme como médico y enseñarme a servir a mi país, Guatemala.

A los pacientes que me permitieron brindarles atención, gracias por darme la oportunidad de aprender de ustedes, por aceptarme al acercarme como médico y confiar en mí.

A mi asesor y revisores, Dr. Obed Godínez, Dr. Jaime Bueso y Dra. María Estela Vásquez por su compromiso, guía y apoyo en este trabajo de graduación.

Diana Alejandra Cobón Chávez

Agradecimientos

A Dios, por darme la fortaleza en los momentos de debilidad, la paz en medio de las tormentas, seguridad cuando casi me ganaba el miedo y sobre todo por siempre ser la luz y guía de mi vida.

A mi familia, por ser mi refugio y apoyo incondicional en cada paso del camino hacia mi meta. Gracias a mis padres por ser ese pilar fundamental en mi vida, a mis hermanos por dar la milla extra cuando yo los necesité; mi abuela Dilma Valladares por haberme brindado su apoyo, cariño y hospitalidad cuando me hizo falta: sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

A mis amigos Francis, Andrea, Diana e Ivonne, que durante mi carrera me hicieron sentir querida, apoyada y capaz. Así también agradezco a todos aquellos que durante mi formación conocí y en su momento hicieron todo un poco más alegre, más memorable y que sin nada a cambio me tendieron la mano. A Stephan Hernández por siempre creer en mi capacidad, darme ánimo cuando yo no la tenía, por ser siempre mi escape de la rutina, por demostrar siempre tu amor incondicional.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser mi casa de estudios estos años y brindarme las herramientas que necesitaba para llegar a ser una excelente profesional.

A mi asesor, Dr. Obed Godínez, por inspirar la excelencia desde sus visitas en servicio, gracias por su apoyo sin dudar ante nuestra petición y haberse comprometido en este trabajo tanto como nosotras.

A mi revisor, Dr. Jaime Bueso, por su pasión en la enseñanza, por creer que somos capaces de todo, gracias por su tiempo y apoyo a este trabajo.

A mi revisora, Dr. Estela Vásquez, por su paciencia y dedicación para guiar este trabajo hacia su mejor versión posible.

Yoseline Andrea Lemus Vásquez

Índice general

Introducción	i
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo 1. Epidemiología y fisiopatología de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido prematuro	1
Capítulo 2. Caracterización de los probióticos en el recién nacido prematuro	18
Capítulo 3. Mecanismo de acción de probióticos en el recién nacido prematuro	29
Capítulo 4. Experiencia clínica del uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en el recién nacido prematuro.	38
Capítulo 5. Análisis	38
Conclusiones	55
Recomendaciones	57
Referencias bibliográficas	58
Apéndice	58

PRÓLOGO

Es un hecho que la sobrevivencia de los prematuros ha aumentado gracias a las nuevas tecnologías y a los avances médicos en el conocimiento de su cuidado. No obstante, son pacientes que tienen una mayor probabilidad de sufrir complicaciones durante su ingreso en el hospital, que se pueden convertir en crónicas y perdurar durante años, tras el alta hospitalaria. Lo que actualmente se busca es que la supervivencia de estos bebés esté libre de secuelas graves o, al menos, con la menor afectación posible para brindarles una mejor calidad de vida.

Los recién nacidos prematuros, por las características propias de su organismo, tienen el riesgo de desarrollar todo tipo de trastornos. Uno de los más comunes es el riesgo de desarrollar un trastorno intestinal grave en el que una parte del intestino se inflama, se infecta y muere, lo que se denomina enterocolitis necrosante. Esta afección se asocia con la muerte, infección grave, discapacidad y problemas de desarrollo a largo plazo. Una forma de ayudar a prevenir la enterocolitis necrosante y las afecciones asociadas puede ser agregar probióticos a la alimentación de estos pacientes.

Los probióticos se han utilizado en gran número de patologías, principalmente en problemas gastrointestinales. La mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos ha sido descrita en el tratamiento de la diarrea infecciosa; es más significativa en las diarreas producidas por rotavirus y con beneficios más notables cuanto más precozmente se administraron. Otras indicaciones tienen un menor nivel de evidencia o están pendientes de futuros estudios. Una de estas indicaciones es el papel de los probióticos en la enterocolitis necrosante (ECN) del prematuro. Durante la recopilación de información en esta monografía se pudo constatar el gran interés que reflejan los estudios actuales en la función del sistema inmunológico de la mucosa intestinal en el recién nacido, y cómo esta se puede ver afectada por múltiples factores que son comunes en pacientes prematuros hospitalizados. Se evidencia que no está claro el papel de los probióticos en la ECN del prematuro, aunque existan un número significativo de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) sobre el papel favorable de los probióticos en la morbi-mortalidad en la ECN del prematuro. Entre los diferentes autores predomina la actitud cautelosa en la introducción de probióticos de manera rutinaria hasta determinar mejor la seguridad, calidad, dosis y duración óptimas del tratamiento, comparación con la leche materna exclusiva y evaluar los efectos a largo plazo.

Se debe realizar una evaluación individualizada y ponderar el riesgo/beneficio de la administración de los probióticos. Pese a las dudas, los probióticos parecen ser una herramienta cada vez más utilizada para prevenir la ECN grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. Hay dudas que se irán disipando mientras más se conozcan el tema y mientras más se fundamenten sus beneficios a corto, mediano y largo plazo.

Dr. Obed Misael Godínez Mejía

Pediatra – Neonatólogo

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad gastrointestinal adquirida que consiste en un excesivo crecimiento bacteriano que lleva a una respuesta inflamatoria sistémica y, en consecuencia, a una isquemia que finaliza en necrosis del intestino, con o sin perforación, lo cual resulta en una emergencia neonatal.^{1,2}

La ECN tiene una incidencia mundial de 1-3 casos por cada 1000 nacimientos, con una alta mortalidad del 20% al 30% en recién nacidos con diagnóstico establecido, y una morbimortalidad del 12-14% de neonatos con un peso menor a 1500 gramos (g). Afecta predominantemente a prematuros y prematuros de muy bajo peso, y solo se presenta en un 5-10% de los casos vistos en recién nacidos a término. Tanto la ECN como sus complicaciones tienen mayor presencia en países en vías de desarrollo por la mayor incidencia de nacimientos prematuros y de muy bajo peso (de 19% en comparación con un 7% en los países desarrollados).^{1,3}

La causa concreta de ECN aún es desconocida y se ha considerado de origen multifactorial. Se relaciona con la falta de madurez de la mucosa del tracto gastrointestinal, capacidad de digestión, regulación circulatoria e inmunidad intestinal, que se asocia a una disminución en la motilidad del intestino que lleva a mayor permeabilidad al favorecer la translocación bacteriana. Además, existen algunos factores de riesgo para desencadenar esta patología, como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), la disbiosis o alteración de la microbiota, la sepsis y el tipo de alimentación. La ECN puede resultar en complicaciones para el recién nacido como neumatosis intestinal, estenosis intestinal en el sitio de necrosis, síndrome de intestino corto, malabsorción nutricional, retraso del crecimiento y malnutrición.^{1,3,4}

Hoy, con el avance en cuidados perinatales hay mayor supervivencia de neonatos prematuros y de muy bajo peso al nacer; aun así, los avances en cuanto al tratamiento de ECN han sido muy escasos. Por esto se ha vuelto crucial tomar acciones frente a esta enfermedad, desde su prevención a la identificación temprana, ya que una vez iniciado el proceso patológico es agresivo y muy difícil de detener. Por esta razón se han iniciado investigaciones en distintos países alrededor del mundo como Estados Unidos, Italia, Cuba, Ecuador, México, Argentina, entre otros, con el objetivo de prevenir la enfermedad. Algunos de los métodos que se han estudiado son glucocorticoides, lactancia materna, restricción de líquidos y el uso de probióticos; estos últimos se han estudiado ampliamente por disminuir eficazmente la morbimortalidad por ECN y por sus resultados en la prevención de la enfermedad.⁵⁻⁷

Los probióticos se han definido como microorganismos vivos que en cantidades adecuadas tienen grandes beneficios para el paciente. En recién nacidos pretérmino, se encontró que algunos de los efectos de los probióticos que ayudan en la prevención de ECN son que promueven cambios en la permeabilidad intestinal, aumentan la respuesta de IgA en las mucosas y mayor producción de citocinas antiinflamatorias. Esto reduce el reservorio de especies patogénicas y evita el desarrollo de ECN, al mismo tiempo que favorece la tolerancia a la nutrición enteral.⁶

Se considera de vital importancia recabar toda la información a nivel global sobre esta temática para analizar el beneficio del uso de probióticos en cuanto a la prevención de enterocolitis necrotizante, planteando la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo es el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros? Para dar respuesta a esta interrogante, se compiló información mediante los motores de búsqueda de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), PubMed, Cochrane, Elsevier, SciELO y Google académico. Para que un artículo pudiera ser utilizado, debió cumplir los criterios de selección: artículos de revisión publicados durante los últimos cinco años a partir del 2016 al 2021 y estudios clínicos realizados en humanos de casos y controles, ensayos clínicos, serie de casos, reporte de casos y metaanálisis sin importar la fecha de publicación. Los artículos debieron ser publicados por instituciones confiables o en revistas digitales con validez científica e incluir las variables de interés enterocolitis necrotizante, probióticos y la unidad de estudio recién nacidos prematuros u otro grupo de comparación, como recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

Para la elaboración y redacción del trabajo, se dividió en capítulos con el siguiente orden: 1. Epidemiología y fisiopatología de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros; 2. Caracterización de los probióticos en recién nacidos prematuros; 3. Mecanismo de acción de probióticos en recién nacidos prematuros y 4. Experiencia clínica del uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Después de seleccionar las fuentes se sintetizó la información en fichas bibliográficas electrónicas que ayudaron a la elaboración de cada capítulo. Finalmente se realizó un análisis interpretativo y comparativo de toda la información consultada que diera respuesta a la pregunta de investigación. Se concluyó que los probióticos cuentan con todas las características para prevenir la ECN, ya que sus mecanismos de acción contrarrestan factores que intervienen en la patogenia de la enfermedad.

Se ha visto resultados favorables con su uso, pero aún persisten características que no se han investigado profundamente, lo cual deja una brecha para futuras investigaciones.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

Objetivos específicos

1. Exponer la epidemiología y fisiopatología de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.
2. Caracterizar los probióticos utilizados en recién nacidos prematuros.
3. Debatir el mecanismo de acción de los probióticos en los recién nacidos prematuros.
4. Describir la experiencia clínica del uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una monografía tipo compilatoria con diseño descriptivo. Se hizo una revisión bibliográfica/documental de artículos científicos publicados en los últimos cinco años, para lo cual se utilizaron los motores de búsqueda de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), PubMed, Cochrane, Elsevier, SciELO y Google académico. Se utilizaron los descriptores (DeCS) aceptados por la BVS: enterocolitis necrotizante, probióticos, recién nacido prematuro, con sus equivalentes en idioma inglés (MeSH): *Necrotizing enterocolitis*, *Probiotics*, *Premature Infant* y *Preterm Infants* y, como operadores lógicos, “AND”, “OR” y “NOT”. Se utilizaron registros con términos coincidentes y se incluyó dentro de la revisión artículos científicos publicados en idioma español e inglés (ver apéndice A y B).

Para que un artículo fuera incluido debió cumplir con los criterios de selección: artículos de revisión publicados durante los últimos cinco años a partir del 2016 y ensayos clínicos controlados, serie de casos, reporte de casos, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados por instituciones confiables o en revistas digitales con validez científica, e incluir las variables de interés (enterocolitis necrotizante, probióticos) y la unidad de estudio (recién nacidos prematuros) u otro grupo de comparación, como recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

Para el análisis de la información, al finalizar la búsqueda con DeCS, MeSH y operadores lógicos descritos, se filtraron las fuentes cuyo contenido aportara al tema de interés. Las fuentes fueron organizadas en tablas de matriz de datos, en donde se ordenó y sistematizó la información según su relevancia y tipo de estudio (ver apéndice C - E). Las fuentes seleccionadas se sintetizaron en fichas bibliográficas electrónicas que se utilizaron como referencias para el desarrollo de los diferentes capítulos del trabajo final, en donde se describió y expuso a detalle cada aspecto del tema. Finalmente, se realizó un análisis argumentativo de la información consultada para dar respuesta al objetivo de describir el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros, para posteriormente formular conclusiones y recomendaciones del uso de probióticos en recién nacidos prematuros. Las referencias utilizadas fueron citadas en estilo Vancouver con el gestor bibliográfico Mendeley para facilitar su manejo.

CAPÍTULO 1. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

SUMARIO

- Definición
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Patogenia y anatomía patológica
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Pronóstico
- Prevención

En este capítulo se abordará la enterocolitis necrotizante (ECN) y sus aspectos relevantes para comprender por qué representa una urgencia vital en recién nacidos prematuros. Se cree que la causa es multifactorial y la interacción entre diferentes factores pueden dar origen a la misma. Se abordará desde la definición, epidemiología a nivel mundial y patogenia como sus factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y prevención.

1.1 Definición

La enterocolitis necrotizante es una de las enfermedades más frecuentes en el período neonatal y representa una urgencia vital principalmente en pacientes prematuros.⁸ Los primeros casos de ECN datan de 1891 y en 1943 se publica el primer caso tratado quirúrgicamente; a partir de este momento surgieron más publicaciones que describen la ECN de forma más detallada debido al notorio aumento de casos.⁹

Se desconoce la causa exacta, pero se cree que su origen es multifactorial y la interacción entre determinados factores de riesgo puede dar su origen. Según lo estudiado, la patogenia de esta enfermedad tiene su origen en una triada clásica que abarca isquemia intestinal, alimentación enteral y traslocación bacteriana.¹⁰ Su diagnóstico se basa en manifestaciones

clínicas, biomarcadores y estudios de imágenes; el objetivo del tratamiento médico es evitar el progreso de la enfermedad a etapas avanzadas que requieran intervención quirúrgica.⁸

Actualmente, sabemos que la ECN es proceso de origen isquémico que avanza rápidamente y se caracteriza por causar varios grados de necrosis en la mucosa o pared intestinal que puede llegar hasta la perforación intestinal. A pesar de los avances en esta patología, aún hoy su causa es desconocida, por lo que es más difícil su prevención.^{10,11}

1.2 Epidemiología

Como se ha descrito, la ECN es la patología más frecuente en el periodo neonatal, con una incidencia mundial de 1-3 casos por cada 1000 nacidos vivos, lo que representa del 1- 5% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).¹⁰ La incidencia y la tasa de mortalidad aumentan a medida que la edad gestacional y el peso al nacer disminuyen; por tal razón, la incidencia aumenta en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer, y es esta de 6-7 %.⁴

En un estudio de cohorte retrospectivo de prematuros hospitalizados en un periodo de 2015 a 2018 con un total de 1428 neonatos ingresados a UCIN se reportó un total de 261 casos de ECN, que representa el 18,28%.⁵ En otro estudio de metaanálisis de 27 estudios de cohortes a nivel mundial sobre ECN, realizado en un periodo de 2018 a 2019 con un total de 574 692 recién nacidos incluidos; 39 965 desarrollaron ECN confirmada, lo cual representa una incidencia de 7%.⁷

Así mismo, la enterocolitis necrotizante presenta una mortalidad entre el 20 y 30% en recién nacidos con diagnóstico ya establecido. En neonatos con un peso menos a 1500 gramos (g) hay una morbilidad de 12-14%. De todos estos casos, solamente un 5-10% corresponden a recién nacidos a término.¹² La ECN tiene una letalidad del 15 a 30% y en aquellos casos que se complican y han llegado a requerir tratamiento quirúrgico, esta letalidad puede elevarse hasta el 40 a 50%.¹³

1.3 Factores de riesgo

En cuanto a la etiología, no se ha encontrado una clara relación causa y efecto que desarrolle ECN. Se han descrito múltiples condiciones o situaciones clínicas que pueden estar asociadas a esta enfermedad, sin embargo, se ha mencionado como factores de riesgo la

alimentación con fórmula, disbiosis intestinal, bajo peso al nacer y prematuridad.¹⁴ También se describen factores maternos y otros asociados a procedimiento o tratamientos a los que fueron sometidos los recién nacidos.¹⁵

1.3.1 Factores de riesgo del recién nacido

1.3.1.1 Prematuridad

Se considera el mayor factor de riesgo para ECN la menor edad gestacional (EG). La EG media en lactantes con ECN es de 30 a 32 semanas, los cuales suelen presentar un peso adecuado para la EG.¹⁵ En un estudio multicéntrico descriptivo realizado en el 2016 de siete hospitales en Santiago, Chile, se recolectaron 75 casos de ECN de los cuales la media de edad gestacional al nacer fue de 29 semanas, con un peso menor a 1500 g.¹³

El recién nacido prematuro presenta inmadurez intestinal, la cual no se refiere a algo estructural, dado que alrededor de la semana 19 de gestación el intestino se desarrolla completa pero no funcionalmente; para esto es necesario un estímulo antigénico bacteriano que ayudará a terminar la maduración.¹⁵ Esta inmadurez, en combinación con la motilidad intestinal disminuida, poca capacidad de digestión y absorción, falta de capacidad para regular la microcirculación y un sistema inmune deficiente o inmaduro crean una situación ideal para la aparición de la ECN.¹⁶

En los primeros 10 días de vida, el recién nacido prematuro puede alcanzar una maduración progresiva de la funcionalidad de su intestino al implementar una alimentación gradual; por esto, la prematurez es considerada un elemento constante y determinante en la ECN.¹⁵

1.3.1.2 Alimentación enteral

La mayoría de los componentes enzimáticos del tracto gastrointestinal se desarrollan completamente a las 24 semanas de gestación, cuando se alcanzan niveles suficientes para digerir alimentos simples; sin embargo, aún no se ha desarrollado completamente la motilidad intestinal, ya que es hasta las 32-34 semanas que termina de adecuarse. Otro factor a tomar en cuenta sobre el intestino del prematuro es que también existe una inmadurez para la regulación vascular mesentérica.⁹

En un estudio multicéntrico descriptivo de pacientes con ECN de Chile del 2016 se recolectaron 75 casos de ECN en donde se reportaron menos casos en recién nacidos que recibieron lactancia materna. El riesgo de ECN es mayor cuando aumentan las tomas de fórmula artificial en la dieta del recién nacido, y es reportado el uso de fórmula y lactancia materna como alimentación en el 53% de los casos.¹³

Cuando los factores mencionados se asocian a un aumento de la demanda metabólica, crean un ambiente de hipoxia tisular, con una consiguiente lesión de la mucosa, irrupción bacteriana y, finalmente, desarrollo de ECN. La alimentación enteral en los recién nacidos prematuros es el factor que condiciona un aumento en la demanda de oxígeno intestinal y, por consiguiente, favorece el desarrollo de esta enfermedad.⁹

La alimentación con fórmula toma el segundo lugar entre los factores de riesgo más importantes para desarrollar esta patología, pues alrededor del 90% de los prematuros que han presentado al menos un episodio de ECN fueron alimentados por medio de alimentación enteral con fórmula.¹⁵ Por esta razón se recomienda la alimentación enteral con leche materna exclusivamente y de forma progresiva, ya que esta contribuirá a la mejora de la motilidad intestinal debido a su baja osmolaridad y presencia de anticuerpos IgA, IgM, IgG, leucocitos, lactoferrina y citocinas, que juntos contribuyen al crecimiento normal del microbiota.¹⁶

1.3.1.3 Disbiosis intestinal

La disbiosis se refiere a la alteración entre la microbiota normal enteral y la presencia de microorganismos patógenos intestinales. En los recién nacidos pretérmino, la colonización bacteriana inicia en la primera semana de vida. Esta flora bacteriana se caracteriza por ser anaerobia e incluye especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*; esta situación es totalmente distinta en un prematuro hospitalizado y con bajo peso, en quien la flora intestinal descrita se encuentra disminuida. Esto puede causar la proliferación de flora de otras especies que en situaciones normales no son patógenas. El estado de Disbiosis intestinal puede reducir la respuesta inflamatoria de la mucosa.¹⁶

La disbiosis intestinal suele observarse en aquellos pacientes que necesitan hospitalización desde su nacimiento, los que han tenido una estancia hospitalaria mayor a 72 horas y que por distintas causas han necesitado tratamientos con antibióticos de amplio espectro. Es alto el porcentaje de pacientes que llegan a desarrollar ECN, por tanto, esta colonización anormal se considera uno de los factores principales para el apareamiento de esta patología.¹⁵

1.3.1.4 Mecanismos de hipoxia/isquemia

Se ha determinado que aquellos factores que limitan la circulación intestinal representan un riesgo en la aparición de ECN. Entre estos factores se considera: APGAR bajo al nacer, hiperviscosidad sanguínea, asfixia perinatal, exanguinotransfusión, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cateterización de vasos umbilicales, entre otros. También se considera que el exponer a estrés por hipoxia a un recién nacido pretérmino provoca la redistribución del flujo sanguíneo derivando la sangre a órganos vitales como el corazón y cerebro, mientras que disminuye la perfusión intestinal.¹⁵

Finalmente, se relaciona la limitación de la circulación intestinal y la hipoxia con la aparición de ECN. Este factor junto a la participación de la flora intestinal anómala, aumenta aún más el riesgo de padecer esta enfermedad.¹⁵

1.3.2 Otros factores de riesgo del recién nacido

Además de todos los factores mencionados, también se han descrito algunos propios del recién nacido prematuro y otras asociadas al tratamiento y/o procedimientos a los que son sometidos durante su estancia hospitalaria.

1.3.2.1 Tratamiento con indometacina

La indometacina puede utilizarse como tratamiento del ductus arterioso persistente, por lo que se estudió la relación entre el uso de dicho medicamento con la aparición de ECN, y se encontró un mayor riesgo para dicha patología. Se cree que esto es debido a su mecanismo de acción, que causa vasoconstricción esplénica que podría reducir la perfusión intestinal del lactante.⁹

1.3.2.2 Factores genéticos

Se ha descrito algunos factores genéticos que pueden contribuir en la génesis de la ECN; entre ellos se ha mencionado con mayor frecuencia que la pérdida del *gen de crecimiento epidérmico* aumenta el riesgo de ECN, ya que es importante en la preservación de la adecuada función de la barrera intestinal.¹⁷ Otra alteración reportada ha sido el polimorfismo de los *receptores tipo Toll*, que reconocen y se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP); de estos el receptor 4 tipo *Toll* (TLR4) es el encargado principal de reconocer el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas como endotoxinas. La tolerancia posnatal a estas endotoxinas es beneficiosa para el neonato, ya que favorece la colonización bacteriana.

Sin embargo, una falla en la adquisición de la tolerancia al LPS en los recién nacidos prematuros puede aumentar el riesgo de presentar ECN.¹⁸

1.3.3 Factores de riesgo asociados a la madre

Se ha descrito también factores de riesgo maternos o prenatales que, aunque no sean los principales, se han visto asociados al desarrollo de ECN. Entre estos se mencionan: corioamnionitis, abuso de cocaína, RCIU, aumento del índice de masa corporal, colestasis intrahepática durante el embarazo, falta de esteroides prenatales, tipo de parto, desprendimiento de placenta, preeclampsia y tabaquismo.¹⁴

De estos, los que más se han descrito son el abuso de cocaína, condición que puede desencadenar hipoxia prenatal causada por el efecto alfa adrenérgico, la cual provoca una vasoconstricción severa que lleva a la isquemia intestinal sin mecanismo autorregulador. También se ha descrito la ausencia o falta del uso de esteroides prenatales, ya se sabe son útiles para inducir maduración pulmonar. Se cree que su uso puede actuar como un factor protector en los prematuros y su falta de uso actúa como un riesgo para este tipo de paciente.⁹

Aunque no se han estudiado más fondo los demás factores, se ha observado que tienen en común que pueden llevar a un estado de hipoxia intrauterina que desencadena mecanismos de hipoxia e isquemia en los primeros días de vida, que es uno de los factores de riesgo principales ya descrito previamente.^{9,14}

1.4 Patogenia y anatomía patológica

1.4.1 Patogenia

Como ya se dijo, la ECN es una enfermedad multifactorial al igual que su patogenia, que se asocia principalmente a la inmadurez intestinal propia de la prematuridad que se ha mencionado como el principal factor de riesgo. Clásicamente, se ha relacionado en la aparición de esta patología una triada compuesta por isquemia intestinal (lesión de la mucosa), alimentación enteral (sustrato metabólico) y la translocación bacteriana. Por tanto, es probable que la entidad se deba a una interacción de esta serie de factores que inducen a isquemia, infección e inflamación y a la respuesta individual circulatoria, inmunológica e inflamatoria del paciente a dicha lesión.¹⁰

Acerca del desarrollo de la ECN, la fisiopatología clásica sugiere que las bacterias intraluminales irrumpen en el epitelio intestinal, específicamente en las puntas de las vellosidades intestinales. Estas bacterias portan una endotoxina que se une al receptor 4 tipo *Toll* (TLR4) de las células epiteliales, lo que activa patógenos asociados a receptores de patrón molecular (PAMP), lo que facilita la ruptura de la barrera intestinal y permite que las bacterias invadan el epitelio. Este paso conduce a una intensa respuesta inflamatoria en la lámina propia del tejido, que es mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1 β (IL-1 β) y otras citocinas inflamatorias.¹⁴

Además de la activación de sustancias inflamatorias, se liberan sustancias vasoactivas en el intestino que están relacionadas con la ECN como el factor activador de plaquetas (FAP), endotelina-1 (ET-1) y óxido nítrico (ON). Finalmente, la inflamación intestinal activa el sistema del complemento y la cascada de coagulación. Estos sistemas hacen que los leucocitos y plaquetas se adhieran al endotelio e impiden de esa manera el flujo sanguíneo en la microvasculatura del intestino delgado, lo que conduce a la lesión tisular. Adicionalmente, se adhieren neutrófilos y plaquetas que obstaculizan la producción necesaria de ON para la relajación vascular.¹⁴

Para que todo este proceso se lleve a cabo es importante recordar que el recién nacido prematuro cuenta con un sistema inmunológico inmaduro, por lo que al ser estimulado puede inclinarse hacia la inflamación excesiva y desequilibrar la frágil balanza entre los componentes pro y antiinflamatorios en el anfitrión. Por tanto, este factor se postula como uno de los principales causantes del desarrollo de ECN.¹⁹

1.4.1.1 Factores involucrados en la fisiopatología de enterocolitis necrotizante

a) Óxido nítrico

El ON no representa un rol fundamental en el desarrollo de ECN, pero aún se investiga profundamente. Una vez ocurre la lesión de la barrera intestinal, la lámina propia queda expuesta a las endotoxinas y productos bacterianos. Como resultado ocurre la activación del sistema inmunológico del neonato, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria severa que se caracteriza por la liberación de ON y citocinas. El ON interactúa con el superóxido que lleva a la formación de peroxinitrito, el cual es un oxidante. Seguidamente conduce a apoptosis o necrosis de los enterocitos y el deterioro de su proliferación y reparación. El desequilibrio entre la lesión del epitelio y la incapacidad de reparación activa aún más la cascada inflamatoria, que tendrá como consecuencia daño epitelial con riesgo de translocación bacteriana y sepsis. Se vuelve un círculo vicioso que lleva a la necrosis intestinal, perforación y la muerte.¹⁹

b) Receptor 4 tipo Toll

Los receptores tipo *Toll* son parte de la inmunidad innata que reconocen la superficie de microorganismos patógenos. El intestino del prematuro tiene una elevada cantidad de TLR4, que tienen un papel importante para la activación de la inmunidad innata porque detectan componentes específicos de agentes microbianos. Son activados por el lipopolisacárido de las bacterias gram-negativas, lo que resulta en la lesión de la barrera intestinal, así como su alteración en la reparación. Esta situación favorece la translocación bacteriana, la vasoconstricción, isquemia intestinal y finalmente la ECN. El TLR4 puede ser inactivado por bacterias probióticas al activar el TLR9 que favorece la diferenciación de células caliciformes necesarias para mantener la barrera mucosa del intestino, y así prevenir la irrupción de bacterias patógenas.¹⁹

c) Flujo sanguíneo microvascular

Cualquier trastorno en la microvasculatura del intestino conduce a áreas de hipoperfusión, lo que facilitará la activación de la cascada inflamatoria, la lesión tisular y finalmente ECN. El tema de la circulación en la patogenia sigue siendo tema de investigación, pero algunos estudios experimentales han demostrado que la alimentación y la hipoxia post prandial son capaces de inducir conjuntamente hipoxia intestinal. Se recalca la importancia de tener un equilibrio entre el suministro de oxígeno con la demanda.¹⁹

d) Microbiota intestinal

Como se mencionó, la disbiosis es uno de los factores principales asociados al desarrollo de ECN. Esto implica la falta de microorganismos comensales benéficos que permite un crecimiento desmedido de bacterias patógenas capaces de inducir una respuesta inflamatoria. En algunos estudios, en muestras fecales de pacientes con ECN se ha observado que la diversidad de los microbiomas es diferente a la distribución normal de la microbiota intestinal. Se ha visto colonización por proteobacterias y bacterias anaerobias asociadas a ECN, sin embargo, muchas de estas especies también son componentes frecuentes de la microbiota normal en recién nacidos prematuros, por lo que el papel de esta aún no está completamente claro y forma solamente una parte de la compleja patogenia de esta condición.¹⁹

1.4.2 Anatomía patológica

Los segmentos anatómicos más afectados en ECN son el íleon terminal y el colon proximal, no obstante, en los casos más complicados se puede llegar a afectar la mayoría del tracto gastrointestinal.⁴ En las piezas macroscópicas se observan hallazgos anatomopatológicos

congruentes con la progresión de la ECN, tales como segmentos de necrosis, hemorragia, neumatosis intestinal, áreas de perforación y datos de sepsis.¹⁰ A nivel histológico se puede ver edema en la mucosa y submucosa intestinal, signos de inflamación aguda, infiltración bacteriana, colecciones gaseosas, necrosis transmural coagulativa, micro trombos capilares y hemorragias.¹¹

1.5 Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad puede ser insidioso, sin embargo, la mayoría de los prematuros que desarrollan ECN suelen ser sanos, con buena alimentación y un adecuado desarrollo para la edad. Su aparición suele ser inversamente proporcional a la edad gestacional y puede llegar a ocurrir hasta los tres meses de vida.^{4,16}

Las primeras manifestaciones clínicas pueden ser muy inespecíficas, como el letargo, cambios en el patrón de alimentación y de temperatura corporal. El cambio en el patrón alimentario junto a distensión abdominal y retención gástrica pueden ser signos clínicos tempranos para su diagnóstico.¹⁶

El signo clínico más frecuente de ECN suele ser un cambio inesperado en la tolerancia a la alimentación, que puede verse reflejada en algunos síntomas abdominales que incluyen distensión, palpación dolorosa, residuos gástricos, sensibilidad, vómitos (generalmente biliosos), diarrea, cambio en el patrón de las heces con sangre macro o microscópica y drenaje biliar de los tubos de alimentación enteral.¹⁶ Algunos hallazgos físicos adicionales, más inespecíficos, incluyen eritema de la pared abdominal, crepitación e induración.¹⁶

1.6 Diagnóstico

Todo recién nacido prematuro debe considerarse con riesgo alto de desarrollar ECN. El diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica y confirmarse con estudios de imágenes como radiografías; actualmente se ha empleado el ultrasonido en etapas iniciales.⁸ La sospecha clínica es importante para identificar tempranamente la enfermedad y brindar el tratamiento oportuno, ya que inicialmente puede presentarse con sintomatología general como distensión abdominal e irritabilidad, común en diferentes patologías, lo que hace un reto el diagnóstico.²⁰

Para el diagnóstico de ECN se utilizan los criterios de Bell que se basan en examen físico, laboratorios y signos radiológicos. El estadio I, sospecha de ECN, indica signos clínicos y radiológicos inespecíficos como apnea, letargia, distensión abdominal moderada y sangre oculta

en heces e incluso presencia de sangre roja rutilante. En el estadio II, ECN comprobada, se puede identificar sangre rectal, acidosis metabólica y trombocitopenia asociada a signos radiológicos patognomónicos de ECN como neumatosis intestinal, ascitis y presencia de gas venoso portal. El estadio III, ECN en etapa avanzada, el recién nacido presenta hipotensión, acidosis respiratoria, neutropenia e incluso coagulación intravascular diseminada (CID), asociado a peritonitis o neumoperitoneo secundario a perforación intestinal.²⁰

1.6.1 Biomarcadores

La ECN puede provocar alteraciones en biomarcadores como en el conteo de glóbulos blancos, los cuales pueden estar disminuidos o elevados con presencia de desviación a la izquierda, trombocitopenia y proteína C reactiva (PCR) elevada. Ninguno de estos parámetros, de forma individual, presenta una adecuada sensibilidad y especificidad en cuanto al diagnóstico, aunque la PCR puede predecir la severidad de la evolución de la patología.²¹

Los biomarcadores deben correlacionarse con la patogenia de la enfermedad en sus etapas iniciales para que puedan guiar a un diagnóstico. Actualmente se ha sugerido el uso de marcadores como la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP) para el diagnóstico temprano de ECN. La I-FABP corresponde el 2% de la proteína citoplasmática del enterocito, lo que lo convierte en un marcador de daño tisular intestinal; debido su tamaño de 14 a 15 kilodalton puede pasar a la orina, y también puede medirse de forma no invasiva.^{21,22}

Los estudios recientes indican que I-FABP es un biomarcador válido para el diagnóstico de ECN que podría diferenciarlo de sepsis en los recién nacidos prematuros, ya que se encuentra en niveles mayores a 4.1 nanogramo / mililitro en ECN y se normalizan con un tratamiento exitoso. Permite diferenciar, dependiendo sus niveles, el estadio II y III en las primeras 12 horas presenta una sensibilidad de 81% y valor predictivo negativo 89% del diagnóstico de ECN. El uso conjunto de imágenes y los niveles de I-FABP aumentaron la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ECN cercano al 100%.²²

1.6.2 Radiografía

Los signos radiológicos pueden ser generales como distensión abdominal o específicos como engrosamiento de la pared abdominal, estasis intestinal y reducción de aire intestinal. La radiografía simple de abdomen permite establecer el diagnóstico por la presencia de aire en las paredes del intestino, lo que confirma la sospecha de la patología, ya que se presenta en un 50 a 75% de todos los niños que desarrollaron ECN. Se recomienda realizar una radiografía cada 6 horas para establecer cambios importantes que favorezcan el diagnóstico y pronóstico del niño.

21

En las radiografías puede observarse un aspecto de semilunas en las paredes intestinales por la presencia de gas intramural en la subserosa, sugestiva de neumatosis, signo patognomónico de ECN. La presencia de gas en el sistema venoso portal se puede observar en radiografías como sombras en la periferia del hígado; este signo también puede identificarse por medio de ultrasonido. También puede observarse imágenes como burbujas de jabón pequeñas en patrones lineales. A pesar de que no es un signo específico de ECN y puede confundirse con presencia de heces en colon, requiere la correlación clínica para el diagnóstico.²³

Las radiografías de abdomen son una herramienta importante para identificar los signos patognomónicos que sin tratamiento oportuno pueden proceder a perforación intestinal, dando paso a un tratamiento quirúrgico urgente o incluso la muerte. En radiografías, la perforación intestinal se confirma por la pared intestinal adelgazada como si fuera trazada por un lápiz, conocido como signo de Rigler. El aumento de aire en la cavidad abdominal que puede provocar una forma ovoide en el abdomen como signo de pelota de fútbol y la presencia de aire debajo del diafragma e imágenes radiolúcidas frente a órganos sólidos como el hígado indica la presencia de un neumoperitoneo.²³

1.6.3 Ultrasonido

Aunque la ecografía ultrasonográfica no está considerada en los criterios diagnósticos de Bell, su uso en conjunto con radiografías, cuando estas son inciertas, permite resaltar las primeras etapas de la patología antes de que se presente un daño severo en la pared intestinal. Esta evalúa de forma objetiva elementos que no pueden observarse en una radiografía, como los cambios patológicos en el grosor mayores a 2.6 milímetros, aumento o disminución de la perfusión y frecuencia de peristalsis.^{21,24}

En sospecha inicial de ECN, la ecografía permite identificar cantidades mínimas de gas en las paredes del intestino en forma de burbujas como imágenes hipoeoicas, las cuales indican que ya existe daño en la mucosa y permiten el paso de aire desde el lumen intestinal, provocando el engrosamiento de las paredes.²⁰

En las etapas intermedias, cuando la radiografía ya muestra neumatosis, la penetración de aire en las paredes intestinales muestran múltiples manchas hipoeoicas en diversas asas intestinales, con un patrón circunferencial. También se puede identificar la presencia de aire en la vena porta, ramas intrahepáticas periféricas y parénquima hepático.²⁰

En etapas avanzadas, cuando las radiografías muestran signos de neumoperitoneo, el ultrasonido reporta isquemia del intestino con evidente disminución del grosor de la pared intestinal y estrechez de la luz. También se observa líquido libre abundante en el abdomen por imágenes heterogéneas que demuestran presencia de contenido intestinal.²⁰

1.7 Diagnóstico diferencial

En recién nacidos pretérmino es difícil diferenciar ECN de otros diagnósticos como perforación intestinal espontánea, sepsis en el recién nacido que pueden concluir en íleo paralítico con presencia de asas intestinales dilatadas, que pueden simular la enterocolitis sin tener una verdadera inflamación o necrosis intestinal.²⁵ También debe considerarse la intolerancia a la alimentación del prematuro, malformación intestinal, íleo meconial y no meconial, enfermedad de Hirschsprung, gastroenteritis e incluso alergia a las proteínas de la leche de vaca.²⁶ Para realizar el diagnóstico diferencial es importante tener en cuenta la edad gestacional, tiempo de vida cuando iniciaron los síntomas, tipo y volumen de alimentación, pruebas de laboratorio e imágenes y cultivo en heces y sangre.²⁷

En el abdomen agudo en recién nacidos prematuros debe considerarse como diagnóstico diferencial la perforación intestinal espontánea aislada e íleo meconial y no meconial, patologías diferentes a ECN porque no presentan los signos patognomónicos de enterocolitis y no cumplen con los criterios de Bell. La perforación no secundaria a ECN suele encontrarse en íleon terminal, es focalizada y presenta inflamación que se limita alrededor de la perforación. Las manifestaciones clínicas ocurren entre 7 y 15 días de vida y presenta una menor mortalidad en comparación con ECN. En caso de íleo meconial, la presencia de meconio espeso por una absorción excesiva de agua en un intestino con peristalsis disminuida puede desencadenar perforación. En casos no asociados a meconio se sospecha de una zona hipo ganglionar que puede desencadenar perforación intestinal.²⁶

1.8 Tratamiento

1.8.1 Médico

El objetivo del tratamiento médico es prevenir que el estadio de la enfermedad progrese tan pronto como se sospecha de ECN. También busca brindar un tratamiento farmacológico que permita tratar la infección intraabdominal, prevenir la septicemia y mantener la hemodinamia del recién nacido.⁸

En cuanto se sospecha de ECN, los primeros pasos del tratamiento son suspender la alimentación enteral y colocar sonda nasogástrica para descompresión abdominal por la distensión de etapas iniciales de la enfermedad. Parte del tratamiento es evaluar el inicio de alimentación parenteral, ya que el recién nacido no puede reanudar la alimentación durante el tiempo del tratamiento.²⁸

La evaluación de patrón respiratorio, equilibrio ácido básico, perfil de coagulación y electrolitos son aspectos a evaluar constantemente en el recién nacido con riesgo de ECN. El control de hemodinamia por medio de niveles de electrolitos permite indicar la reanimación con líquidos por vía intravenosa, ya que lactantes inestables hemodinámicamente con episodios de apnea y distensión que produzca hipoxia e hipercapnia pueden necesitar apoyo con inotrópicos e intubación en unidades de cuidados intensivos. El control de hemograma de forma periódica permite identificar trombocitopenia y anemia presentes en estadio II. Como se indicó, debe monitorizarse a los recién nacidos con radiografías periódicas cada 6 horas para identificar cambios y signos patognomónicos de estadio II y III.^{8,10}

La terapia antibacteriana debe cubrir microorganismos gram positivos, gram negativos y anaerobios e iniciarse después de la toma de muestras para cultivos en sangre, heces, orina; si es posible, también de líquido abdominal o cefalorraquídeo. Por esto se recomiendan regímenes que incluyan ampicilina, gentamicina y metronidazol o ampicilina, cefotaxima, metronidazol y meropenem. En caso de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina o bacterias resistentes a meticilina puede administrarse vancomicina en lugar de ampicilina o cefalosporinas de tercera generación en bebés con insuficiencia renal. Si los cultivos son positivos para infección por hongos debe indicarse fluconazol o anfotericina B.²⁸

El manejo adecuado del dolor es importante en el tratamiento de ECN. Los fármacos utilizados para el control del dolor son fentanilo y morfina. El fentanilo se utiliza como preferencia por un menor riesgo de hipotensión y daño renal.²⁸

1.8.2 Quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgicos son principalmente rescatar la mayor cantidad de tejido intestinal, minimizar el daño de tejido hepático y brindar un acceso venoso para el tratamiento médico.²⁷

Los recién nacidos prematuros tienen un alto riesgo de requerir cirugía por ECN, la indicación absoluta es la presencia de neumoperitoneo, aunque también se considera la presencia de un asa intestinal fija, eritema en la pared abdominal, presencia de una masa abdominal a la palpación abdominal o peritonitis evidenciada en radiografías o con análisis de líquido peritoneal por paracentesis con contenido intestinal.⁸

Cuando los lactantes prematuros se encuentran inestables y presentan indicación de intervención quirúrgica, el drenaje peritoneal es una alternativa que puede emplearse como tratamiento de emergencia. Se realiza con anestesia local realizando una incisión en cuadrante inferior izquierdo o derecho y, en algunos casos, en ambos cuadrantes, para descomprimir el abdomen y estabilizar al recién nacido, para evaluar una nueva intervención quirúrgica posteriormente.¹⁰

La laparotomía consiste en la resección de segmentos del intestino necróticos para luego realizar una anastomosis primaria posterior o enterostomía. Para los recién nacidos gravemente enfermos se puede considerar una laparotomía en la unidad de cuidados intensivos al lado de la cama, pero esta solo puede utilizarse para confirmar un diagnóstico con un riesgo de mortalidad de 80%.⁸

1.8.3 Nutricional

La nutrición es importante en cuanto a estrategia para mejorar la respuesta adaptativa intestinal del recién nacido prematuro. Como se mencionó, en sospecha de ECN en el recién nacido prematuro, la indicación es suspender la alimentación enteral (AE) e iniciar nutrición parenteral (NP) hasta que sea lo suficientemente seguro el reinicio de la alimentación por vía oral. La Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral menciona que no existen indicaciones exactas para reiniciar la alimentación enteral y esto debe correlacionarse con la clínica del recién nacido.²⁹

Las necesidades nutricionales del recién nacido dependen de la vía de alimentación, patología, terapia, edad gestacional al nacer, peso y las reservas de grasa y músculo presentes. Los recién nacidos prematuros deben aumentar aproximadamente 16-18 gramos/ kilogramo de peso/ día.³⁰

En el prematuro está indicada la alimentación trófica, que consiste en dar alimentación, idealmente de calostro, en cantidades de 10-24 mililitros / kilogramo de peso / día, las cuales no confieren beneficios nutricionales para el recién nacido. Se comienza dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y progresa a volúmenes de 20 a 25 mililitros/ kilogramo peso / día. De esta forma se evita el ayuno completo de los recién nacidos, permite una alimentación progresiva y la adaptación a la alimentación enteral completa.³⁰

Cuando se sospecha de ECN, el recién nacido prematuro se coloca en nada por vía oral (NPO) y se inicia con aporte de carbohidratos, lípidos, electrolitos, minerales, vitaminas y proteínas por vía parenteral, ya que si solamente se administra glucosa pueden perder hasta el 2% de las reservas de proteínas en el cuerpo, alterando el crecimiento a largo plazo²⁹. La infusión de aminoácidos con glucosa disminuye el catabolismo de las proteínas, por lo que su administración permite almacenar suficientes proteínas en el cuerpo.³⁰

En el feto, las reservas de lípidos inician en la semana 25 y aumentan de 1-3 gramos/ kilogramo/ día; esta reserva se ve interrumpida cuando nace prematuramente, ya que el metabolismo intrauterino no depende de los lípidos hasta inicios del tercer trimestre de gestación.
30

La composición de la nutrición parenteral total incluye el aporte de proteínas de 3 a 4 gramos/ kilogramo peso/ día que mantengan un balance positivo de nitrógeno, aumenten el peso y permitan la reparación del tejido.²⁹ El suministro de glucosa debe ser de 6-8 miligramos/ kilogramo peso/ minuto y progresando si no hay hiperglicemia. El aporte de lípidos debe ser de aproximadamente 3 gramos/ kilogramo peso/ día, para favorecer el desarrollo del encéfalo en su vida post natal y funciona como fuente de energía³⁰

Días después de que el recién nacido ya no presente signos patognomónicos de ECN puede suspenderse la nutrición parenteral e iniciarse las tomas por vía oral; esto se ha asociado a menor estancia hospitalaria, menos complicaciones y uso de antibióticos por períodos más cortos.²⁹

1.9 Pronóstico

Al menos el 20-40% de los recién nacidos que presentan neumatosis intestinal no responde a tratamiento médico y la mortalidad es de 10-30%. Independientemente de la técnica por utilizar en la intervención quirúrgica, el riesgo de mortalidad es de 35% en comparación con el tratamiento médico, con una mortalidad de 21%.⁸ En cuanto a la nutrición, el inicio temprano

de tomas enterales tróficas disminuye la incidencia de sepsis, ECN y el riesgo de estenosis intestinal; los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral de forma prolongada tienen riesgo de enfermedad hepática secundaria y cambios fibróticos en el parénquima hepático. ²⁸

Las complicaciones postoperatorias son infección y dehiscencia de herida operatoria, absceso intraabdominal y sepsis. La principal complicación es el síndrome de intestino corto y la insuficiencia intestinal posterior a la resección, ya que no se absorben adecuadamente líquidos y electrolitos necesarios, por lo que se presenta mayor riesgo de trastornos de crecimiento y neurológicos. La estenosis intestinal se presenta en el 10% al 35% de los recién nacidos con ECN independiente del tratamiento brindado, ya sea quirúrgico o médico. ⁸

1.10 Prevención

La alimentación trófica es una estrategia que permite disminuir el riesgo hasta de 87% de ECN en recién nacidos prematuros. El estímulo enteral trófico dentro de las primeras 24 horas de vida mejora la tolerancia a la alimentación y reduce el riesgo de uso de nutrición parenteral. ³⁰

La alimentación exclusivamente con lactancia materna disminuye de 6 a 10 veces la incidencia de ECN en recién nacidos prematuros en comparación a los recién nacidos alimentados con leche en fórmula. La leche materna contiene elementos importantes como factores inmunomoduladores como IgA, proteínas antimicrobianas, factor de crecimiento epidérmico, citoquinas y ácidos grasos esenciales. ²⁸ Además de los factores protectores bacterianos que se obtienen con la leche materna, el contacto piel a piel madre e hijo permiten que el recién nacido desarrolle inmunidad frente a cepas inocuas de la piel. La leche materna de un donante es una alternativa segura cuando la madre no puede dar su leche al recién nacido, con un 64% menos de probabilidad de desarrollar ECN en comparación con los recién nacidos que reciben fórmula a base de leche. ³¹

Otro factor importante que se ha estudiado últimamente es el uso de probióticos como prevención de ECN. Estos permiten la colonización intestinal por cepas que brindan beneficios a la microbiota intestinal, aumentan la barrera intestinal y evitan el sobrecrecimiento de cepas patógenas en la mucosa gastrointestinal. Dado que se ha propuesto que la alteración de la microbiota intestinal puede jugar un rol importante en la patogénesis de ECN, los probióticos, en cantidades correctas, pueden beneficiar al recién nacido prematuro, tema que se desarrollará ampliamente en capítulos posteriores. ²⁸

El uso empírico de antibióticos actualmente se encuentra en controversia, ya que se cree que emplearlos de forma profiláctica en lactantes en riesgo de ECN puede reducir su incidencia. También se opina que su uso prolongado por más de 4 días altera la microbiota intestinal y favorece la colonización de microorganismos patógenos, aumentando el riesgo de ECN. Actualmente no se respalda el uso de antibióticos profilácticos para reducir la incidencia de ECN en recién nacidos prematuros con cultivos negativos.³¹

A pesar de que aún no se conoce una causa específica que desarrolle ECN, se sabe que los recién nacidos prematuros son un grupo de riesgo alto para el desarrollo de la enfermedad. Es importante conocer la patogenia de la patología para saber que existen formas para la prevención de la enfermedad. En este capítulo se describió la enfermedad para comprender cómo el uso de probióticos puede prevenir esta patología.

CAPÍTULO 2. CARACTERIZACIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

SUMARIO

- Definición
- Antecedentes
- Tipos de probióticos
- Seguridad, posología y efectos adversos

El presente capítulo abordará generalidades sobre los probióticos, desde su significado y cómo surgieron, hasta cuáles se conocen para uso en prematuros y cómo se sabe que son seguros; la dosis recomendada y los efectos adversos que han podido constatarse por su uso. Esto nos dará un panorama general sobre estos compuestos y cómo han llegado a ser usados en los prematuros para la prevención de ECN.

2.1 Definición

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) define los probióticos como “Microorganismos vivos que, en cantidades adecuadas, pueden ser de beneficio para la salud”. Los probióticos no son considerados como drogas o medicamentos para el tratamiento de una enfermedad. Actualmente se encuentran en la categoría general de suplementos dietéticos por la *US Food and Drug Administration (FDA)*.³²

El término probiótico tiene su raíz en el griego y significa “por la vida” y fue utilizado en el contexto de un microorganismo que contribuye a mantener equilibrada la microbiota intestinal (MI).³² En los recién nacidos se utilizan para completar y controlar la colonización patógena en el intestino, pero también se han propuesto beneficios de su administración en el prematuro que incluyen la prevención de la disbiosis intestinal, mencionado en el capítulo anterior como factor de riesgo a ECN.³³

Actualmente se sabe que los probióticos también pueden encontrarse en la leche materna, especialmente las especies de *Bifidobacterium* que se alimentan de los oligosacáridos presentes en la leche y favorecen a una microbiota saludable en el recién nacido. Por medio de la lactancia materna, la madre brinda la glicoproteína lactoferrina al recién nacido, la cual se ha demostrado que funciona como factor promotor de crecimiento de esta especie.³⁴

Durante la lactancia materna, los recién nacidos reciben *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en una cantidad aproximada de 100 000 a 10 000 000 bacterias por cada 800 mililitros de leche. En los prematuros con patologías gastrointestinales y terapia antibiótica por tiempo prolongado se ha demostrado la ausencia de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* intestinales.^{32,35}

2.2 Antecedentes

El término probiótico surgió hace más de 100 años cuando el microbiólogo Elie Metchnikoff postula que la microbiota intestinal tiene influencia sobre la salud humana. Desde entonces surgen diversos estudios sobre alimentos fermentados que contienen bacterias ácido lácticas. Metchnikoff sugiere que una dieta complementada con estas bacterias puede tener grandes beneficios en la salud, entre ellos, la longevidad. Más adelante, en 1908, Metchnikoff recibe el premio Nobel de Medicina junto a Paul Erlich, un bacteriólogo alemán, quien descubrió la fagocitosis. Ambos razonan que las bacterias intestinales generan una autointoxicación del organismo, pero la ingestión de los bacilos ácidos del yogur causan acidificación del intestino, y sugieren que estos contribuyen a mantener la salud.³⁶

Un par de años antes, en 1906, Cohendy administró en pacientes con alteraciones intestinales un denominado “Lactobacilo búlgaro” y observó una importante mejoría. Al mismo tiempo, Tissier descubrió la existencia de bifidobacterias en el intestino de lactantes alimentados con leche materna de forma exclusiva, demostrando con esto los beneficios clínicos en niños con infecciones intestinales secundarios a su administración.³⁷

En 1922, Cheplin y Rettger descubrieron otra bacteria beneficiosa, *Lactobacillus acidophilus*. A partir de ese momento, sus trabajos despertaron el interés por estos microorganismos en Estados Unidos. En los años 30, el japonés Shirota desarrolla un producto que contenía la cepa *Lactobacillus casei*. Este producto constituyó la base para establecer la compañía japonesa Yakult que inició la fabricación de dicho preparado; posteriormente, el auge por estas bacterias beneficiosas declinó por el descubrimiento de los antibióticos y años más tarde renace el interés por estas. En 1957 por primera vez se dan a conocer indicaciones para la selección de *Lactobacillus* con propósitos terapéuticos.³⁷

En los últimos 50 años se ha discutido y modificado el término probiótico. En 1965 es propuesto el criterio inicial de probiótico por Lily y Stilwell, y lo definen como “Sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otros”; luego, en 1974, Parker define el término tal como se conoce actualmente: “Organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal”. A partir de este momento en la década de los noventa del siglo

pasado se consideró “La era de los probióticos”; desde entonces el concepto de probiótico se expandió y fue modificado.³⁶

En el 2001, la Organización de la Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) discuten el tema emergente de probióticos, lo que da como resultado la siguiente definición: “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”. Luego, en el 2013, la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP por sus siglas en inglés) realiza un nuevo consenso y establece el siguiente concepto: “Los probióticos orales son microorganismos vivos que después de su ingestión en número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica”; este fue uno de los conceptos más aceptados y orientadores en la medicina. Posteriormente, en el 2017, la Organización Mundial de Gastroenterología revisa la definición y se decanta por lo establecido por la FAO/OMS en el 2001, postulando que los probióticos “son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped”.³⁶

Desde el surgimiento de este término y su consolidación se han comercializado varios productos con bacterias teóricamente probióticas, lo cual incrementa de manera exponencial la lista de sus posibles beneficios. Algunas de estas bacterias comercializadas han salido al mercado sin reparar en que su efecto depende de varios factores, tales como la cepa, dosis, forma de conservación y la vía en la que es administrada. Tal suceso genera que haya productos sin las cepas idóneas y se vuelven ineficaces para el propósito para el que estaban destinadas. Como consecuencia, se ha replanteado la base científica de la acción de los probióticos, por lo que la FAO y la OMS establecieron directrices para examinar la eficacia y seguridad de los mismos. También brindaron criterios objetivos para ser seleccionados; por esta razón han aumentado notoriamente los ensayos clínicos bien diseñados, por lo que aún hay mucho que aprender sobre el tema.³⁷

2.3 Tipos de probióticos

Las preparaciones de probióticos pueden incluir una o varias cepas de bacterias agregadas a una cepa principal.³² El uso en recién nacidos prematuros se basa en el peso al nacer. Las tres principales especies que se han utilizado en estudios con esta población son los *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*.³⁵

Basado en ensayos clínicos controlados aleatorizados, administrar probióticos en prematuros desde su nacimiento puede ser capaz de reducir significativamente la incidencia de ECN sin presentar efectos adversos graves o infecciones sistémicas secundarias a su uso. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos realizados más recientemente indican que el uso de los probióticos en los recién nacidos prematuros disminuye la mortalidad, tasa de infección e incidencia de ECN, además de observarse efectos benéficos en la supervivencia.³⁵

2.3.1 Lactobacillus

Son bacterias que pueden dividirse en más de 50 subespecies. En el humano sano pueden encontrarse en el sistema digestivo, urinario y genital. Esta especie de bacterias confiere protección por medio de la excreción de ácido láctico que evita la colonización por cepas patógenas de hongos y bacterias. El recién nacido está en contacto con *Lactobacillus* durante el parto por vía vaginal.³⁸

Las especies de *Lactobacillus* (L) utilizadas en patologías diferentes en recién nacidos prematuros son *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. reuteri*. Según la subespecie puede producir dos isoformas diferentes de lactato en cantidades iguales o con una isoforma predominante, L-isoforma y D-isoforma. Las subespecies que producen predominantemente la L-isoforma, como *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, lo hacen en cantidades moderadas, y las subespecies como *L. reuteri* DSM 17938 y *L. acidophilus* NCDO 1748 producen en su mayoría la D-isoforma³⁹. Se ha estudiado el riesgo de acidosis en los recién nacidos prematuros al administrar *Lactobacillus* que produzcan predominantemente la D-isoforma, sin obtener evidencia de esto, pero se sugiere que en casos de prematuros en riesgo se utilice probióticos que no produzcan en cantidades altas la isoforma D, la cual es difícil de medir de forma rutinaria.⁴⁰

En los neonatos, los preparados de probióticos que tienen *Lactobacillus* se han empleado para mejorar la respuesta a diferentes patologías. La subespecie *rhamnosus* GG (LGG) administrada a recién nacidos con síndrome de intestino irritable mejora la respuesta al dolor. Se ha demostrado que mejora la respuesta al tratamiento de la enfermedad diarreica aguda y disminuye el riesgo de colonización por *Candida*.^{33,34} La subespecie *reuteri* se ha empleado en el manejo de cólico infantil en los primeros meses de vida, disminuye los episodios e incluso otras patologías como el reflujo gastrointestinal.³⁸

La subespecie *acidophilus* previene infecciones y promueve el equilibrio en la microflora, inhibe el crecimiento de bacterias patógenas y promueve la digestión al estimular el sistema inmunológico; esta subespecie, con una dosis de 10^8 permite una colonización gastrointestinal en el prematuro de 37% e incluso puede mejorar la tolerancia enteral.³³ La subespecie *casei* de *Lactobacillus* es capaz de promover el aumento de IgA en diarrea secundaria a rotavirus.³⁵

En un ensayo clínico realizado por la Universidad Complutense de Madrid con el objetivo de detectar los biomarcadores microbiológicos, bioquímicos e inmunológicos que expliquen los efectos de las cepas de *lactobacillus* en madres dando lactancia y sus respectivos lactantes, se incluyó 8 mujeres sanas y 23 mujeres con mastitis. Todas recibieron tres dosis diarias (109 UFC) de *L. salivarius* PS2 durante 21 días. Se recogió muestras de leche, sangre y orina tanto antes como después de la intervención con el probiótico. En las mujeres con mastitis hubo una reducción de los recuentos de bacterias en leche, leucocitos en sangre y leche, así como en el nivel de interleucina IL-8 en leche; al mismo tiempo, se observó un aumento en las concentraciones de IgE, IgG, e IL-7 y una reducción de algunos biomarcadores de estrés oxidativo. Finalmente, se observó que dichos cambios que pueden mejorar la salud intestinal del lactante.⁴¹

En otro estudio clínico aleatorizado controlado y doble ciego, con el objetivo de evaluar la suplementación con probióticos en recién nacidos prematuros, se concluyó que la administración oral de *B. breve* y *L. casei* disminuyeron la incidencia de ECN y la suplementación con *Bifidoacterium infantis*, *Lactobacillus* y *B. lactis* moduló la microbiota intestinal, redujo la colonización por agentes patológicos, ayudó a establecer una alimentación temprana y reducir la estancia hospitalaria.³⁵

2.3.2 Bifidobacterium

La familia de *Bifidobacterium* puede dividirse en al menos 30 subespecies. Son las bacterias predominantes en el tracto gastrointestinal de recién nacidos sanos. Estudios han demostrado que hay presencia de *Bifidobacterium* en recién nacidos alimentados con leche materna y los niveles encontrados persisten durante la lactancia. Estos recién nacidos presentan menos incidencia de patologías gastrointestinales en comparación a los que no reciben lactancia materna.³³

Las especies de *Bifidobacterium* empleadas en recién nacidos menores a 37 semanas son *B infantis*, *B breve*, *B bifidum*, *B animalis* sub especie *lactis*, *B longum* subespecie *infantis*, *B longum* subespecie *longum* y *B acidophilus*.⁴⁰

La subespecie *infantis* ha demostrado que favorece el control del dolor abdominal y la evacuación de gas en el recién nacido.³³ La subespecie de *B. Longum* por sí sola no ha mejorado la tolerancia enteral, pero su asociación con *L rhamnosus* GG puede mejorar la tolerancia enteral en recién nacidos prematuros con un peso mayor a 1000 gramos.³⁵

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado titulado *Potential Benefits of Probiotics for Preterm Infants: A Review*, con el objetivo de evaluar los efectos beneficiosos de la suplementación con probióticos en los bebés prematuros, la ingesta de probióticos *Bifidobacterium infantis*, *B. lactis*, *B. breve* y algunas cepas de *Lactobacillus*, se encontró que indujo la colonización de la flora intestinal con *B. lactis* en los prematuros y resultó en efectos beneficiosos para su supervivencia, tasa de infección e incidencia de ECN.³⁵

Un informe de la FAO/OMS, basado en la revisión de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de ensayos controlados, ha establecido que del probiótico *Bifidobacterium*, la subespecie *lactis* es la única que ha sido evaluada por la FDA para ser empleada en las fórmulas de alimentación desde el inicio del nacimiento. Ha demostrado ser segura en prematuros y neonatos de bajo peso al nacer y ha sido una de las subespecies mayormente estudiadas para la prevención de ECN.³⁵

2.3.3 Saccharomyces y otros

De la familia de *Saccharomyces* la más estudiada es la *boulardii*, que se ha asociado con mayor protección a diarrea por *Clostridium difficile*. También se ha estudiado el uso de *S. boulardii* GG (LGG) en la prevención de diarrea asociada a uso de antibióticos.³⁸

Otra especie que se ha estudiado es *Streptococcus thermophilus* de forma conjunta con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* con el uso de lactancia materna para evaluar la prevención de enterocolitis necrotizante.⁴²

Una revisión sistemática publicada por Cochrane, con el objetivo de evaluar el efecto de los probióticos en ECN, incluyó 24 estudios en los que se demostró una disminución significativa de los casos de ECN en 20 estudios con un número necesario de tratar (NNT, por sus siglas en inglés) de 30. En 17 de estos estudios también se redujo la tasa de mortalidad con un riesgo relativo de 0.65; así también hubo una disminución en el tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa y duración de la estancia hospitalaria. Se demostró efectos preventivos estadísticamente significativos por el uso de probióticos solos o en una mezcla de *Saccharomyces*, *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*.³⁸

Como se mencionó, las diferentes especies de probióticos se han utilizada de forma individual y en conjunto para identificar beneficios de su uso, especialmente las mezclas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se han estudiado especies y subespecies recomendadas en la prevención de ECN a diferentes dosis y duración.⁴² (Ver cuadro 1)

Tabla 1. Probióticos utilizados en ECN

<i>Lactobacillus</i>	<i>Casei, acidophilus, rhamnosus GG, reuteri, planatarum, sporogenes.</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>breve, Infantis, bifidum, longum, lactis.</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>Boulardii.</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Thermophilus.</i>

Fuente: elaboración propia.

2.4 Seguridad, posología y efectos adversos

2.3.4 Seguridad y efectos adversos

Debido al auge que han tenido los probióticos, era de esperar que algunos grupos de profesionales e incluso medios de comunicación comenzaran a especular sobre la seguridad de su uso en humanos, especialmente si pudiera irrumpir en la circulación sanguínea y causar sepsis. Estas ideas surgen por el número de cepas y especies existentes, así como el consumo masivo y sin restricciones de un alto número de estas bacterias en personas sanas.⁴³

Ante esta suposición, se han hecho revisiones en la literatura médica. Se encontró que son muy pocos los casos que se han publicado y en ninguno ha observado brotes en poblaciones sanas. Los que se han reportado son separados en tiempo y geográficamente; es así que pocos casos con cierto potencial patogénico han afectado esencialmente a adultos mayores, individuos con inmunodeficiencias congénitas o que han recibido quimioterapia o radiación ionizante.

En un estudio de 280 lactantes alimentados con fórmulas ricas en probióticos y prebióticos desde el nacimiento a los 4 meses de edad, concluyó que no se constataron efectos negativos en el crecimiento y desarrollo. Se observaron 28 eventos adversos, pero ninguno causado por invasión a la circulación por lo probióticos consumidos.⁴³

En otro estudio publicado en Finlandia se evaluó la incidencia de bacteriemia por *Lactobacillus rhamnosus* durante 12 años a partir de 1990. Para 1999 el consumo anual por persona de productos con lactobacillus llegó a ser de aproximadamente 3×10^{11} UFC/persona/año. Hasta el año 2000 en el laboratorio nacional se efectuó cerca de 209 497 hemocultivos, de los cuales 43 fueron positivos para *Lactobacillus*, lo cual representaba un 0.021% de todos los cultivos realizados y solo un 0.19% de los positivos; sin embargo, solamente 22 fueron confirmados para *Lactobacillus*. Secundario a estos resultados, el Ministerio de Salud de Finlandia comienza a monitorizar esta situación y pide notificación a nivel nacional de todos los cultivos que resultaran positivos a *Lactobacillus*. Tras años de seguimiento encontraron una tendencia al aumento de los hemocultivos positivos; sin embargo, se aislaron otras especies, sin detectar un patrón que se pudiera considerar característico. Se recalcó en la publicación de este estudio que la asociación entre el consumo de probióticos y los efectos adversos es realmente escasa, tomando en cuenta la cantidad y frecuencia del consumo de estos microorganismos, así como la ausencia de un control sistemático de estos en la población general.⁴³

La fisiopatología de las infecciones oportunistas por bacterias del género *Lactobacillus* aún es desconocida; sin embargo, se sabe que suelen afectar generalmente a personas con patología graves subyacentes. Es importante mencionar que todas las cepas de probióticos más usadas y que han sido comercializadas por varios años, se han sometido a controles de calidad muy estrictos en los que no se ha detectado que hayan adquirido factores genéticos que se puedan asociar con efectos adversos. También se resalta que no se han observado efectos negativos al usar combinaciones de probióticos.⁴³

Estas bacterias en individuos sanos estimulan el sistema inmune, lo cual puede ser beneficioso aun cuando presentan algún grado de compromiso en la función inmune, como en casos de recién nacidos. El uso de probióticos en individuos mayores a 69 años demostró aumentar los microorganismos benéficos en la microbiota fecal como *Bifidobacterium*; además, evidenció la activación de la inmunidad natural en dichos sujetos. Algunas cepas, además de estimular la inmunidad, tienen la capacidad de generar en el sistema inmune digestivo la proliferación de linfocitos de memoria.⁴³

En Estados Unidos es publicado uno de los primeros estudios acerca de este aspecto de los probióticos en las personas con compromiso del sistema inmune. Dicho estudio se realizó en un periodo de 7 años cuando se hicieron 91 493 hemocultivos, de los cuales en 9 000 se aislaron bacterias anaerobias; de estos, 10 cultivos fueron positivos para bifidobacterias, los cuales pertenecían a pacientes embarazadas, con patologías ginecológicas o adultos con alteraciones

del tracto gastrointestinal y patologías autoinmunes. También se encontraron 7 hemocultivos positivos para *Lactobacillus*. En todos los casos existía un compromiso importante en sus sistemas inmunes como procedimientos quirúrgicos con gran deterioro de la salud. Aun así, ningún dato fue concluyente para afirmar una relación entre estos resultados.⁴³

Tomando en cuenta lo descrito, es importante establecer qué mecanismos de defensa fallan y permiten el desarrollo de sepsis asociado al uso de probióticos. En individuos críticamente enfermos o en riesgo de estarlo, la microbiota residente suele estar alterada por el uso de antibióticos de amplio espectro, alteraciones de su alimentación, uso de sondas gástricas, alteración del pH sanguíneo y flujo arterial; esto lleva a un estado de estrés que aumenta los péptidos proinflamatorios y catecolaminas. La acción sinérgica de todos estos aspectos crea condiciones que favorecen la translocación bacteriana en el intestino, mucosa oral y vaginal que ponen al individuo en riesgo de desarrollar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Por esta razón se recomienda que en los enfermos críticos se debe mantener mucha cautela y vigilancia.⁴³

En pacientes no graves el tratamiento con probióticos se encontró asociado con disminución de la translocación bacteriana; por el contrario, en los casos más graves, con falla multiorgánica, la translocación bacteriana aumento con el uso de probióticos. A pesar de este aspecto negativo, en general se ha observado que estos microorganismos disminuyen la translocación bacteriana al torrente sanguíneo. Cabe resaltar que son escasos los episodios de sepsis con invasión del torrente sanguíneo por el uso de *Bifidobacterium*.⁴³

Los casos de sepsis por *Bifidobacterium* encontrados en la literatura son pocos, suelen ser aislados. En pacientes pediátricos se ha visto que afecta preferentemente a prematuros de muy bajo peso al nacer (menos de 1 500 g) con infecciones en piel, enterocolitis necrotizante en grados avanzados (clasificación de Bell mayor a 2), malformaciones congénitas y con vías endovenosas para alimentación parenteral. En esos casos, los estudios sugirieron que el factor principal que permitió el ingreso de las bacterias probióticas a la circulación sanguínea fue una falla en la función de barrera de la mucosa del intestino; con base a esto, llama la atención que en la población de recién nacidos prematuros que cuentan con defensas de menor calidad y el uso no limitado de probióticos para prevenir la ECN, la frecuencia de sepsis sigue siendo tan baja que el reporte de algún caso se puede considerar anecdótico.⁴³

Hay que recordar y hacer énfasis en que los probióticos han sido seleccionados por no tener capacidad patógena, de invasión de la circulación y por ser en su mayoría de origen humano. En este momento, como todo en medicina, es necesario tener un nivel óptimo de

vigilancia y precaución en la administración de probióticos en sujetos débiles por su condición al nacer, su edad y por efecto de los tratamientos médicos o quirúrgicos. También es importante mencionar que en los prematuros, a pesar de tener cierto nivel de riesgo, la administración de probióticos puede disminuir el riesgo de desarrollar ECN y también disminuir la mortalidad por dicha entidad.⁴³

2.3.4.1 Evaluación de la seguridad y eficacia

Luego del surgimiento de varias especies de probióticos, así como las especulaciones por el mundo médico, en 2001 la FAO y la OMS convocaron a expertos en el tema para participar en una comisión. Esta evaluó las propiedades saludables y nutricionales de los probióticos y reconoció la importancia de establecer directrices que permitan evaluar la eficacia y seguridad de estos. Es así que, en 2002, las entidades mencionadas elaboran las directrices con los requisitos mínimos para que un producto se considere como probiótico. Para ello se ha establecido lo siguiente:

- I. Identificación de la cepa, secuenciación del genoma y depósito de la cepa en una colección.
- II. Caracterización funcional de prerrequisitos y propiedad probióticas. Se realizan pruebas in vivo y ex vivo, además de ensayos en modelos animales.
- III. Evaluación de seguridad realizando pruebas in vivo y ex vivo, junto a ensayos en modelos animales.
- IV. Evaluación de la eficacia. Se realizan ensayos de fase 2 en humanos y se registran efectos adversos, de preferencia más de 2 estudios de fase dos cuando se trata de laboratorios independientes. Hasta este paso se requiere para los probióticos en alimentos.
- V. Evaluación de la eficacia con ensayos de fase 3 en humanos y registro de efectos adversos. Este paso es necesario para los probióticos en medicamentos.
- VI. Finalmente, se evalúa las condiciones adecuadas de almacenar y se realiza un estudio de viabilidad para asegurar una concentración adecuada que permita ejercer un efecto beneficioso hasta el final de su vida útil.⁴¹

De todas las cepas que son aisladas en los laboratorios a nivel mundial por su supuesto potencial probiótico, son muy pocas las que logran pasar a la fase de desarrollo industrial y aún menos las que consiguen tener un espacio en los estantes de las farmacias o establecimientos

alimenticios. Además de los requerimientos mencionados, un probiótico también debe resistir la acidez gástrica y sales biliares, no presentar características patógenas, capacidad de adherencia a la pared intestinal, colonizar el tracto intestinal, producir sustancias antimicrobianas y ser estable en sus presentaciones.^{41,44}

2.3.5 Posología

Las dosis adecuadas de probióticos dependen de la cepa y las indicaciones que tenga este según el laboratorio de producción, pero generalmente esta puede oscilar entre 10^6 a 10^{11} unidades formadoras de colonias (UFC)/dosis. Se debe tomar en cuenta otro aspecto muy importante que es la dosis terapéutica, es decir, a la dosis con la que logra alcanzar un efecto beneficioso para la salud, tanto en el tratamiento de las diferentes enfermedades como en la prevención. Comúnmente esta dosis terapéutica suele oscilar entre 1 millón y 10 000 millones ($10^6 - 10^{10}$) de UFC/dosis, que llegan de forma viable al intestino delgado y colon entre $\geq 10^6$ y $\geq 10^8$ UFC/dosis. Se ha visto que algunos probióticos sigue siendo eficaces a niveles más bajos y otro pueden requerir una dosis mayor. Por lo tanto, no es posible dar una sola dosis para los probióticos en general, sino que esta debe estar basada en los estudios realizados en humanos y que muestren un efecto beneficioso en la salud en determinadas condiciones y/o patologías.⁴⁵

Los probióticos son organismos que pueden ser útiles en diversas situaciones para el ser humano y han sido estudiados ampliamente para ser utilizados y seguros en seres humanos. Algunas cepas han sido investigadas más a fondo en los recién nacidos prematuros y se ha evaluado especialmente su seguridad en este grupo poblacional. Estas han sido mencionadas especialmente en este apartado, pues son las más estudiadas y con mejores resultados en los prematuros.

CAPÍTULO 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE PROBIÓTICOS EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

SUMARIO

- Microbiota intestinal del recién nacido prematuro
- Mecanismo de acción de probióticos

En este capítulo se abordarán las diferentes cepas bacterianas presentes en el microbiota intestinal de un recién nacido y los mecanismos de acción de los probióticos utilizados frecuentemente en el recién nacido prematuro, para comprender por qué pueden utilizarse como prevención de ECN.

3.1 Microbiota intestinal del recién nacido prematuro

La microbiota intestinal tiene un rol importante en el metabolismo humano. En los recién nacidos prematuros la microbiota se expone y se obtiene de las condiciones que lo rodean. La capacidad metabólica intestinal tiene impacto en la maduración del sistema inmune y desarrollo postnatal de los prematuros. La inmadurez del sistema inmune y de la microbiota del tracto gastrointestinal dan paso al desarrollo de diferentes patologías como ECN y sepsis, al mismo tiempo que no permiten el crecimiento y desarrollo adecuado del recién nacido.⁴⁶

El desarrollo adecuado de la microbiota intestinal junto a la alimentación óptima en los recién nacidos prematuros es un desafío. Las necesidades nutricionales en el prematuro son diferentes a las de un recién nacido a término, ya que la inmadurez intestinal dificulta la motilidad y no permite que todos los nutrientes sean absorbidos adecuadamente, provocando síntomas generales como distensión abdominal, vómitos e incluso retención gástrica.⁴⁶

3.1.1 Composición de la microbiota intestinal

En un recién nacido a término por parto vaginal y alimentado exclusivamente con lactancia materna, el intestino es colonizado por bacterias anaerobias facultativas justo durante y después del parto por las cantidades disminuidas de oxígeno en el momento del parto. Las bacterias más comunes son *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*.⁴⁶

En el meconio del recién nacido tanto prematuro como pretérmino se han identificado bacterias y productos bacterianos, lo que cambia la idea de que la vida in útero es estéril para el feto. A pesar de que estos estudios han sido limitados, estos hallazgos sugieren que en el desarrollo fetal inicia la colonización de una microbiota específica, principalmente de bacterias de la línea de Firmicutes como *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus* que se complementan con la vida extra útero. Se ha identificado que la diversidad y cantidad de bacterias en el meconio de recién nacidos prematuros es menor a la de los nacidos a término.⁴⁷

Cuando se establecen las bacterias anaerobias en el tracto gastrointestinal del recién nacido disminuyen los potenciales oxidativos, lo que estimula la proliferación bacteriana. Predominan las especies de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*, lo cual se ve alterado por los factores que afectan al recién nacido prematuro como tratamiento antibiótico, tipo de parto, tipo de alimentación y edad gestacional al nacer. Esta última es la que mayor relación tiene con la microbiota intestinal.⁴⁶

En comparación con los recién nacidos a término, el prematuro presenta menor colonización de especies facultativas anaerobias gastrointestinales, lo que aumenta el riesgo de crecimiento de especies patógenicas intestinales, principalmente por *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* y *Staphylococcus*, así como *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* en menores cantidades.⁴⁷

En los primeros días de vida de los recién nacidos prematuros se presentan las especies de *Staphylococcus* y *Enterococcus* de forma predominante; con el progreso de la vida post natal, la especie predominante es la de *Bifidobacterium* tanto en neonatos extremadamente prematuros como moderadamente prematuros.⁴⁸

3.1.2 Factores prenatales y neonatales que intervienen la microbiota intestinal

3.1.2.1 Líquido amniótico y corioamnionitis

El líquido amniótico posee células, proteínas y péptidos antimicrobianos como neutrófilos, proteínas bactericidas, calproteína y la defensina humana B-2, que sirven como sustancias protectoras de amplio espectro. La presencia de especies patógenicas en el líquido amniótico puede desencadenar una respuesta inflamatoria en el feto y el desarrollo de complicaciones en el embarazo, como parto prematuro o muerte fetal.⁴⁹

El estímulo inflamatorio provocado por las especies patógenas que colonizan el útero y el líquido amniótico tiene resultados desfavorables en el desarrollo intestinal y cerebral del feto. El parto prematuro puede ocurrir con membranas ovulares intactas o ruptura prematura de

membranas (RPMO). Se ha identificado especies de *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias* en el líquido amniótico durante el trabajo de parto. Las *Fusobacterias* y *Tenericutes* son las más predominantes en RPMO o parto prematuro con membranas intactas.^{47,50}

La presencia de péptidos antimicrobianos influye en la microbiota intestinal, especialmente en la expresión de factores de reconocimiento que se encuentran en el epitelio intestinal. Los niveles bajos de estos péptidos en recién nacidos prematuros se asocian a ECN.⁴⁷ Los recién nacidos prematuros después de un parto secundario a corioamnionitis han demostrado colonización por *Mycoplasmaceae Sneathia* y *Parabacteroides*, y presencia de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacter* y *Clostridium* en la microbiota después RPMO, lo que aumenta el riesgo de desarrollar ECN. Debido a que la corioamnionitis y RPMO son factores de riesgo de parto pretérminos, se cree que el líquido amniótico en caso de parto prematuro está colonizado con microorganismos potencialmente patógenos, lo que pone en riesgo el desarrollo de la vida del recién nacido.⁴⁹

3.1.2.2 Edad gestacional al nacimiento

En un ensayo aleatorio controlado publicado en la revista *Scientific reports* recolectaron muestras de heces de recién nacidos prematuros, en donde los prematuros nacidos entre la semana 25 y 30 de edad gestacional presentaron mayor presencia de especies de *Staphylococcus* en el tracto gastrointestinal. Los niños nacidos entre la semana 30 y 35 de edad gestacional presentan mayor colonización de *Enterococcus* y en los recién nacidos después de 35 semanas de gestación, la especie predominante fue *Enterobacteriaceae*, especialmente el género *Enterobacter*, que persisten incluso después del parto y disminuyen con el paso de las semanas de vida extrauterina. La especie de *Bifidobacterium* está presente a partir de las 30 a 33 semanas de gestación en donde la cantidad de ADN de *Bifidobacterium* aumenta junto a la disminución de especies de *Staphylococcus* y *Enterococcus* mientras progresa el embarazo, y predomina a las 40 semanas de gestación y en los inicios de la vida postnatal.⁴⁸

3.1.2.3 Modo de parto

La composición de la microbiota de los recién nacidos prematuros se ha diferenciado de la microbiota del recién nacido a término por el parto vaginal corto o por nacimiento por medio de cesárea, lo que limita aún más la exposición a los inóculos presentes en el canal vaginal. Durante el embarazo, los *Lactobacillus* predominan en el canal vaginal sana de la madre por lo que, al nacer por parto vaginal, los recién nacidos obtienen inóculos de esta especie y se promueve su

crecimiento en la microbiota intestinal. Cuando el canal vaginal está colonizado por especies patógenas de bacterias u hongos, disminuye la cantidad de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, lo que promueve una respuesta inflamatoria que aumenta el riesgo de nacimientos prematuros.⁵¹

En un metaanálisis realizado en 2015 publicado en la revista *BMC Gastroenterology* se reportaron 652 estudios que analizaban la asociación de la microbiota intestinal del recién nacido con el modo de parto. Durante el trabajo de parto, la colonización intestinal del prematuro es predominante por bacterias *Firmicutes* gram positivas como *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que permiten la digestión de oligosacáridos de la leche humana. En recién nacidos con muy bajo peso al nacer se ha identificado la presencia de Gamma proteobacterias en la microbiota intestinal al nacer por parto vaginal. También se ha identificado mayor cantidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el tracto gastrointestinal de los recién nacidos prematuros por parto vaginal en comparación a los recién nacidos por medio de cesárea⁵².

En este mismo estudio se reportó que el nacimiento por cesárea se ha asociado a menor diversidad de *Actinobacterias* y *Bacteroidetes*, así como abundancia de Firmicutes en los primeros 3 meses de vida. En la microbiota intestinal del recién nacido prematuro se han identificado especies de Firmicutes como *Clostridium perfringens*, *Enterococcus*, *Hemmophilus*, *Veillonella*, *Clostridiaceae* y *Klebsiella*. Después de 3 semanas de vida se ha identificado la abundancia de *Clostridium* y *Enterococcus*.⁵²

3.1.3 Factores postnatales que intervienen en la microbiota intestinal

3.1.3.1 Alimentación

La leche es el primer alimento que ingresa al tracto gastrointestinal de un recién nacido a término o pretérmino. Esta tiene un impacto en la microbiota intestinal, ya que brinda nutrientes que permiten la proliferación e inmunomodulación de bacterias intestinales. Se ha correlacionado la composición microbiana de las heces y el calostro brindado por la madre durante la lactancia y se ha identificado *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Bifidobacterium longum*. La especie de *Bifidobacterium* se ha identificado en las heces del recién nacido, sangre materna, heces maternas y leche al menos durante las primeras cuatro semanas después del nacimiento.⁵³

En los recién nacidos alimentados por lactancia materna se ha descrito la presencia de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* principalmente; aunque se han identificado algunas

especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Rothia*, *Enterococcus* y *Pseudomonas* por el contacto con la piel de la madre.⁵⁰ Los componentes activos de la leche materna como IgA producida por las células plasmáticas de la lámina propia se unen a bacterias patógenas y promueven su eliminación. La lactoferrina se une a las células T y provoca proliferación y promoción del crecimiento de bacterias claves de la microbiota intestinal como las *Bifidobacterium*.⁵⁴

En las heces de lactantes alimentados con fórmula y leche materna se ha identificado la presencia de *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus lactarius*, *Streptococcus pseudopneumoniae* y *Lactobacillus*; la principal diferencia no está en las cepas de bacterias comensales intestinales presentes en las heces, sino en la cantidad de ellas.⁵³ La cantidad de *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus pseudopneumoniae* y *Lactobacillus* aumenta en recién nacidos alimentados con lactancia materna y en menor cantidad se encuentra *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus lactarius*. Los recién nacidos prematuros con alimentación principalmente por fórmula presentan mayor riesgo de colonización por cepas de *Clostridium*, esto solo apoya la idea de que la cantidad de bacterias comensales intestinales se altera según la exposición a los patrones de alimentación, ya sea leche materna o fórmula.⁵⁴

3.1.3.2 Cuidados intensivos

El ingreso del recién nacido prematuro en un centro hospitalario, especialmente en una unidad de cuidados intensivos, confiere un riesgo para el lactante debido a que el sistema inmune aún no es completamente competente para responder ante patógenos, lo que hace que este sea vulnerable a las infecciones nosocomiales⁵⁰.

En un metaanálisis publicado en la revista *International Journal of Environmental Research* se ha estudiado los recién nacidos prematuros que ingresan a unidades de cuidados intensivos neonatales. Se encontró que presentan niveles altos de *Gamma proteobacterias*, principalmente *Klebsiella* que se asocia a la exposición; también se ha identificado cepas de *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus Fecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* en las unidades de cuidados intensivos y también en las heces de prematuros ingresados.⁴⁷

3.1.3.3 Uso de antibióticos

El uso de antibióticos de forma profiláctica antes del parto altera la colonización y diversidad intestinal de la microbiota del prematuro. Los antibióticos utilizados en el periodo perinatal, incluso durante el parto, aumentan el riesgo de colonización por Enterobacterias en comparación a los que no reciben terapia antibiótica, los cuales presentan aumento de

Lactobacillus y *Bifidobacterium*. En recién nacidos con terapia antibiótica los niveles de *Bifidobacterium* son escasos e incluso nulos durante los primeros diez días de vida.⁴⁷

El uso de antibióticos de amplio espectro como amoxicilina, eritromicina, vancomicina, entre otros, ha demostrado protección ante la morbilidad y mortalidad, pero también altera la microbiota intestinal: disminuye la colonización de *Bifidobacterium* y aumenta el riesgo de colonización por patógenos resistente a fármacos como *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* y *Enterococcus*. Otro factor relacionado al uso de antibiótico que afecta la diversidad intestinal es la duración de la terapia. La colonización de *Bifidobacterium* es más lenta en tratamientos antibióticos prolongados por más de 5 días en comparación a un tratamiento corto por menos de 3 días. La influencia del uso de antibióticos en la vida del prematuro se mantiene por al menos 2 meses después del tratamiento, alterando la diversidad intestinal.⁴⁶

3.2 Mecanismo de acción de probióticos

El uso preventivo de probióticos para ECN es capaz de disminuir el riesgo de presentarla, según evidencia científica de su uso en pacientes prematuros y/o <1500 g. También se ha reportado que disminuyen los días de hospitalización y la mortalidad. La mayoría de estos resultados han sido reportados con especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Saccharomyces* cuando se inicia la alimentación enteral y antes de los 7 días de vida. Los beneficios descritos se pueden encasillar en diferentes modos de acción como la modulación de las defensas del huésped, que es uno de los factores más importantes en la prevención y tratamiento de procesos inflamatorios del tracto digestivo; el efecto directo sobre otros organismos comensales y patógenos, el cual es relevante por ser capaz de restaurar el equilibrio del microbioma intestinal; las acciones que afectan productos microbianos tales como toxinas, que resultan en la inhibición de la toxina; la síntesis de sustancias antimicrobianas capaces de inhibir gérmenes; y la competencia por nutrientes necesarios para la proliferación de los patógenos.⁵⁵⁻⁵⁷

3.2.1 Actividad antimicrobiana

Este mecanismo representa un papel protagonista en el equilibrio de los microorganismos benéficos y patógenos posibles. Esto ocurre cuando los probióticos secretan compuestos antimicrobianos como ácidos orgánicos, bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y biosurfactantes que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos; además, pueden

afectar el metabolismo de estas bacterias y su producción de toxinas. De esta forma, los compuestos antimicrobianos liberados por los probióticos son capaces de impedir el crecimiento de patógenos y de disminuir el desarrollo de la biopelícula de dichos microorganismos, defendiendo así contra una infección.⁵⁵

3.2.2 Producción de ácido láctico

Los lactobacilos generalmente liberan ácidos orgánicos como el ácido láctico y acético, que reducen el pH intestinal y provocan una disminución en la colonización de microorganismos patógenos de la microbiota (ambiente ácido inhibitor); de esta manera crea condiciones apropiadas para las bacterias residentes.⁵⁵

3.2.3 Actividad enzimática

Algunos probióticos secretan enzimas que pueden hidrolizar toxinas bacterianas o bien modificar sus receptores, al inhibir la enfermedad ocasionada por toxinas. Un buen ejemplo de este mecanismo es la secreción de enzimas poliamidas de *Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium* que pueden inhibir la toxina de *Clostridium difficile* y la toxina shiga.⁵⁵

3.2.4 Mecanismos metabólicos

Existen algunas cepas de probióticos que causan una desintoxicación del microbioma por medio de moléculas inhibitoras y compuestos como aminas o nitratos que eliminan oxígeno; de esta forma pueden crear un ambiente anaeróbico en el intestino que favorece al microbioma residente. También hay algunas cepas que secretan exopolisacáridos (EPS) que inhiben la formación de la biopelícula por microorganismos patógenos.⁵⁵

3.2.5 Competencia por recursos limitados

Algunas cepas de probióticos tienen la capacidad de unir el hidróxido férrico a su superficie y hacerlo inaccesible para los microorganismos patógenos; esto es importante con sustancias limitadas como el hierro, pues resulta esencial para casi todas las bacterias.⁵⁵

3.2.6 Adhesión y colonización

Existe el mecanismo de prevención de la colonización utilizado por algunos probióticos, en el que inhiben de manera competitiva la adhesión de patógenos a las células del individuo. Para llevar esto a cabo existen unas proteínas presentes en la superficie de las cepas probióticas que obstruyen la adhesión de algunas bacterias a la superficie de las células de huésped. Las

cepas probióticas forman su propia biopelícula que también interviene en la inhibición de la adhesión de los patógenos, previniendo la colonización de estos y actúan como una barrera protectora.⁵⁵

Se ha descrito los mecanismos generales por los que actúan los probióticos, pero la realidad es que existen muchos mecanismos de acción por los que son capaces de alcanzar sus efectos y lograr la prevención como tratamiento de algunas enfermedades, entre otros beneficios que mejoran la salud en general de individuo. Estos beneficios son dependientes de cada cepa, por lo que es necesario elegir y estudiar cada una de ellas.⁵⁵

3.2.7 Mecanismos específicos de cepas utilizadas en prematuros

3.2.7.1 *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*

Las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* están relacionadas con la regulación de la permeabilidad intestinal, aumentan la barrera mucosa contra las bacterias y sus productos; además, tienen una acción reguladora en el sistema inmune intestinal y sistémico, son capaces de degradar proteínas y carbohidratos y pueden aumentar la síntesis de citocinas antiinflamatorias; por esto han sido ampliamente estudiados como manejo preventivo en ECN.⁵⁸

En la actualidad se cuenta con evidencia de que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* influyen la respuesta del sistema inmune a través de diferentes vías; tienen un efecto modulador en los enterocitos, monocitos y células dendríticas (células presentadoras de antígenos), células T reguladoras y células efectoras T y B. En la microbiota intestinal provocan un efecto antiinflamatorio local que puede ser mediado por receptores tipo *Toll* 9, 2 y 4, que son expresados en los enterocitos. Al mismo tiempo fomentan la producción de factor de necrosis tumoral- β y la prostaglandina E2, sustancias que ayudan al desarrollo de células dendríticas tolerantes, al mismo tiempo que aumentan la producción de IgA como parte del efecto benéfico de la microbiota.⁵⁸

Algunas especies de *Lactobacillus* son productoras de reuterina, que es una sustancia antimicrobiana que ha demostrado efectos beneficiosos en el sistema digestivo de los prematuros al disminuir infecciones, sepsis y la estancia hospitalaria. En cuanto a la prevención de ECN, las especies de *Lactobacillus* producen cambios regulatorios no solo en las células T del intestino sino también en los nódulos linfáticos mesentéricos. Además, ayudan a mantener una homeostasis intestinal al restablecer el déficit de estas células, que se suelen encontrar

disminuidas en la ECN. También inhiben la acumulación celular y secreción de IL-8 y permiten controlar la inflamación del intestino y mejorar la tolerancia alimentaria.^{58,59}

El *Lactobacillus planatarum* produce un exopolisacárido (EPS), mundialmente utilizado. En estudios se ha encontrado que este EPS tiene actividad antiinflamatoria y antibacteriana, así como capacidad antiadhesión contra algunos patógenos que se encuentran en las células epiteliales del intestino, como *Escherichia coli*. El EPS también demostró una enérgica inhibición de la formación de la biopelícula de bacterias patógenas como *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.⁵⁵

3.2.7.2 Saccharomyces

De la especie de *Saccharomyces* la más estudiada en ECN ha sido la subespecie *Boulardii*, sobre la que se ha investigado dos distintos mecanismos de acción que dan lugar a sus beneficios. Estos incluyen la inhibición de algunas toxinas bacterianas y sus efectos, la estimulación de la inmunidad de la mucosa intestinal, así como la acción antiinflamatoria y antisecretora en la misma.⁶⁰

Esta cepa en particular ha demostrado un aumento importante en los niveles de inmunoglobulina A (IgA) en el epitelio intestinal, así como en el trofismo de las células. Esto es posible ya que es capaz de modificar los niveles de poliamina del intestino en el yeyuno e íleon que ayudan a la producción de IgA. Estas poliaminas también facilitan la maduración y renovación de las células intestinales.⁶⁰

El uso de *S. boulardii* aumenta la producción basal de lactasa, α glucosidasas y fosfatasa alcalina que resulta importante en el proceso de digestión de nutrientes. También se han postulados mecanismos sobre la inhibición de las vías de señalización de cinasas y NF-Kappa β y la citólisis provocada por la secreción de IL-8; esto ayuda en la actividad antiinflamatoria y reducción de la apoptosis de enterocitos, como ocurre en la ECN.⁶⁰

Durante el nacimiento, el recién nacido es colonizado por la microbiota superficial de la piel, vaginal y fecal. En los recién nacidos prematuros, la colonización intestinal está alterada por factores como el modo de parto, alimentación y medio ambiente, entre otros. A pesar de que la microbiota es capaz de adaptarse, la colonización incorrecta es una amenaza para la salud del lactante prematuro; es por esto que los probióticos se han empleado para favorecer la colonización intestinal de bacterias comensales del prematuro por el mecanismo de acción específico de cada familia.

CAPÍTULO 4. EXPERIENCIA CLÍNICA DEL USO DE PROBIÓTICOS PARA LA REVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

SUMARIO

- Ensayos clínicos
- Estudios de metaanálisis
- Estudios de revisión sistemática
- Estudios de cohorte
- Artículo de revisión

El presente capítulo abordará diferentes estudios que constaten la experiencia en la práctica clínica del uso de probióticos para prevenir la ECN en los prematuros. Como ya se expuso, los probióticos cuentan con diferentes características que los hace beneficiosos para distintas patologías, especialmente para las de origen gastrointestinal como la ECN.⁶¹

4.1 Ensayos clínicos

Un ensayo clínico controlado aleatorizado que lleva por título *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros (estudio piloto de eficacia y seguridad) fue publicado por la *Revista Mexicana de Pediatría*. Su objetivo era evaluar la eficacia del uso del probiótico *Lactobacillus reuteri* en disminuir la incidencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. En el estudio no se incluyeron prematuros enfermos o con alguna malformación congénita. Se tomó una muestra de 44 que se dividió en grupo A —que recibió *Lactobacillus reuteri*— y el grupo B —que fue el grupo control—. En concordancia con los resultados, el riesgo de que los pacientes que no recibieron probióticos desarrollaran ECN fue hasta siete veces mayor que en los recién nacidos que sí lo recibieron, sin presentación de efectos secundarios. Se concluyó que el uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 fue efectivo para prevenir la ECN en recién nacidos prematuros.⁶²

Otro ensayo clínico controlado titulado *Efectividad del uso de probióticos multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino* fue publicado por la *Revista médica de la Universidad Autónoma de Bucaramanga*, Colombia. Su objetivo era evaluar la eficacia de un probiótico para reducir la incidencia y severidad de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros menores de 1500 g alimentados con leche artificial. Se administró

a un grupo 1 gramo de probióticos multiespecie antes del inicio de la alimentación con leche artificial hasta el alta hospitalaria; el grupo control recibió placebo en la misma frecuencia. Se encontró que la incidencia de enterocolitis necrotizante fue menor en el grupo probiótico, con 1 de cada 19 recién nacidos y en el grupo control con 7 de cada 20 recién nacidos.⁶³

En un ensayo clínico controlado aleatorizado titulado *Placebo controlled introduction of prophylactic supplementation of probiotics to decrease the incidence of necrotizing enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal* —publicado por la *Kathmandu University Medical Journal*, con el objetivo de evaluar la eficacia de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuro en Nepal— no fueron elegibles recién nacidos enfermos o con malformaciones genéticas, por lo que se tomaron en cuenta solamente 72 recién nacidos prematuros que fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. A un grupo se le administró placebo (control) mientras al otro recibió probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* 35); ambos grupos contaban con características clínicas similares.⁶⁴

Se encontró una disminución de la frecuencia de ECN en el grupo probiótico de 6/37, es decir, 16.2% en comparación con el grupo control de 10/35, de 28.6%. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa con p de 0.16. Finalmente se obtuvo una reducción total de la incidencia de ECN del 12.35%. Los autores enfatizan que, aunque los factores de riesgo maternos y perinatales fueron insignificantes en ambos grupos, los factores de riesgo neonatales fueron más frecuentes en el grupo probiótico. Por último, concluyen que en el mundo occidental los probióticos han demostrado ser preventivos en cuanto a la aparición de ECN, pero en el ensayo, solo mostraron una tendencia hacia la reducción mínima de ECN, por lo que consideran que esto justifica la realización de más estudios con una cohorte más grande.⁶⁴

Otro estudio titulado *Role of probiotics in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm low birth weight neonates* publicado en la *Revista Pak J Health Sci* —con el objetivo de comparar la frecuencia de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros de bajo peso al nacer (BPN) con y sin probióticos profilácticos administrados por vía oral— no incluyó prematuros enfermos o con malformaciones de nacimiento, por lo que al final se tomaron en cuenta 300 recién nacidos prematuros que fueron divididos al azar en dos grupos usando tablas de números aleatorios; al grupo uno (probiótico) se le administró de forma profiláctica *Bifidobacterium*, mientras que el grupo dos recibió cualquier otro probiótico. En ellos se evaluaron 5 características clínicas para determinar la ECN, considerando la eficacia de *Bifidobacterium* solamente si no presentaban ninguno de dichos signos y síntomas.⁶⁵

Se obtuvo como resultado que el 14.7% de recién nacidos desarrolló ECN, de los cuales 4.7% pertenecía al grupo que recibió probióticos y 24.7% al grupo control. Por tanto, concluyeron que los probióticos administrados a recién nacidos prematuros y de bajo peso son eficaces y beneficiosos, y son recomendados en casos graves para prevenir la morbilidad severa en los recién nacidos.⁶⁵

Continuando con los estudios, un ensayo controlado aleatorizado y prospectivo que lleva por tema *Role of probiotics in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates* que fue publicado en la *Revista Indian J Child Health* —cuyo objetivo era evaluar el papel de los probióticos en la reducción de la incidencia de ECN en recién nacidos prematuros— no se incluyeron recién nacidos enfermos, que no hayan iniciado alimentación oral o con anomalías congénitas. Se eligió 140 prematuros que por un muestreo aleatorio simple fueron divididos en un grupo de intervención y un grupo control; al primero se le alimentó con leche materna extraída con una mezcla mixta de probióticos, mientras que el grupo control recibió leche sin ninguna adición. De total de participantes, el 7.14% desarrollaron ECN; la incidencia en el grupo probiótico fue de 2.86% y de 11.43% en el grupo control, por lo cual se considera estadísticamente significativo, con una p en 0.04. Se concluye que la suplementación con probióticos disminuye la incidencia y gravedad de ECN en recién nacidos prematuros.⁶⁶

En otro ensayo clínico aleatorizado titulado *Effects of probiotic lactobacillus reuteri (DSM 17938) on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants* publicado en la revista *Iranian journal of neonatology*, con el objetivo de evaluar los efectos de *Lactobacillus reuteri* sobre las complicaciones gastrointestinales y la tolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros, se incluyó 60 prematuros que fueron divididos en dos grupos: uno placebo y el de intervención, al que se le administró el probiótico vía oral hasta alcanzar la alimentación enteral completa.⁶⁷

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p de 0.01) en el tiempo medio para alcanzar la alimentación enteral completa en ambos grupos, que fue de 12.83 días en el grupo de intervención y 16.75 días en el grupo placebo. Además, solo el 6.7% de los lactantes del grupo de intervención fue diagnosticado con ECN y un 36.7% tuvo el diagnóstico en el grupo placebo, por lo que se determinó una diferencia significativa con p de 0.005. Se concluyó que el *Lactobacillus reuteri* podría reducir el tiempo en alcanzar la alimentación enteral plena, al mismo tiempo que reduce la incidencia de ECN en recién nacidos prematuros de bajo peso.⁶⁷

Sumado a lo anterior, se encontró otro ensayo clínico aleatorizado con el título *The effect of probiotics in prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates in comparison with control group*, publicado por la *Revista Iran J pediatric*, el cual tuvo el objetivo de indagar si la administración de probióticos podía conducir a la prevención de ECN. Se tomó una muestra de 115 prematuros, pero al aplicar los criterios de inclusión finalmente se seleccionaron 60 casos que fueron divididos en dos grupos. Una vez iniciada la alimentación enteral mínima en el grupo de intervención se inició una fórmula probiótica en polvo (una mezcla de cepas de *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*); el grupo control recibió nutrición enteral sin adición de probiótico. Observaron una diferencia significativa en el aumento de la proteína C reactiva y la incidencia de ECN, con un aumento de estas en los controles en comparación con los casos, con una p de 0.002. Los autores concluyeron que los probióticos mostraron efectos positivos en la prevención y tratamiento de la ECN en neonatos prematuros de bajo peso y muy bajo peso al nacer.⁶⁸

También se puede mencionar el estudio en Nueva Zelanda titulado *Probiotics for prevention of severe necrotizing enterocolitis: Experience of New Zealand neonatal intensive care units* publicado por la *Revista Frontiers in Pediatrics*, con el objetivos de utilizar los datos de *New Zealand Neonatal Network (ANZNN)* para investigar la experiencia de la unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con los probióticos para la prevención de ECN, comparando los resultados de dos regímenes probióticos de uso común en dicho lugar. Se enviaron cuestionarios a todas las UCIN de nueva Zelanda. Como no todas usaban probióticos se hicieron dos grupos: un grupo pre probióticos que incluyó la población de años anteriores que no habían participado en estudios probióticos, y un segundo grupo probiótico que sí habían utilizado un preparado probiótico como Infloran® (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*) o una mezcla de *Lactobacillus GG* y lactoferrina bovina.⁶⁹

En este se incluyeron 4 529 lactantes prematuros. Los datos obtenidos de todas las historias clínicas fueron analizados y resultó en una incidencia de ECN de 1.6% en el grupo probiótico y de 2.7% en el grupo pre probiótico. Se concluyó que la introducción de probióticos en recién nacidos prematuros en Nueva Zelanda se ha asociado con disminuciones significativas de ECN, con una reducción total del 38% de casos de enterocolitis en un estadio 2 o mayor con la introducción de los probióticos.⁶⁹

Además, existe un estudio de casos y controles, aleatorizado, doble ciego titulado *Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns*, publicado en la *Journal of Tropical Pediatrics*, realizado en la unidad de cuidados neonatales del

Medical College and Hospital Kolkata. Se incluyó 186 lactantes prematuros menores a 32 semanas de gestación y lactantes de muy bajo peso al nacer (menor de 1500 g) con el objetivo de evaluar la eficacia del uso de probióticos en la tolerancia de alimentos, la reducción de incidencia y mortalidad de lactantes con ECN. Los 186 lactantes se dividieron en dos grupos de forma aleatoria con 91 expuestos a probióticos, que recibieron una mezcla de 2.500 millones de UFC de *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus*, mientras que 95 no la recibieron.⁷⁰

En cuanto a la tolerancia de alimentos, el grupo de lactantes expuesto a probióticos requirió 13 días para alcanzar la alimentación enteral completa, en comparación a 19 días del grupo que no recibió probióticos. La estancia hospitalaria fue menor en recién nacidos que recibieron probióticos, con 17 días en comparación a los que no, con 24 días. En cuanto a riesgo de sepsis, el grupo de 91 recién nacidos que recibieron probióticos únicamente el 14.3% la presentó, en comparación al 29.5% de los que no los recibieron.⁷⁰

Con respecto a la mortalidad de recién nacidos que utilizaron probióticos fue menor con 4.4% en el grupo probiótico, en comparación al 14.7% del grupo que no recibió ninguna cepa de probióticos. Al final del estudio se realizaron cultivos sanguíneos para evaluar sepsis secundaria al uso de probióticos y ninguno de los cultivos fue positivo para las cepas de probióticos administradas.⁷⁰

Se suma también el estudio de casos y controles titulado *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* de la revista *The Turkish Journal of Pediatrics*, con el objetivo de demostrar los resultados del uso de probióticos en patologías gastrointestinales y su mortalidad en recién nacidos prematuros. Se administró a una población de recién nacidos menores a 32 semanas y con un peso menor a 1500 g una preparación de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantorum*, *Bifidobacterium animalis* con oligosacáridos; el grupo probiótico era de 70 recién nacidos prematuros y el grupo control de 40 recién nacidos, para un total de 110 neonatos incluidos en el estudio.⁷¹

Dentro de los resultados únicamente reportaron casos de ECN en el grupo control y no en el grupo probiótico. Acerca de la mortalidad, se reportó 1 caso en el grupo probiótico, lo cual representa el 1.4%, y en el grupo control se reportaron 9 muertes o el 22.5% de los recién nacidos. En cuanto a la incidencia de sepsis, no se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos, pero de los recién nacidos reportados con sepsis en el grupo de probióticos se reportó

menor mortalidad asociada a sepsis con 1.4% en comparación a la mortalidad asociada a sepsis del grupo control, con 12.5%.⁷¹

Sobre la estancia hospitalaria se observó que el grupo que utilizó probióticos permaneció menor tiempo hospitalizado, con al menos 6 días de diferencia del grupo control. El estudio reportó que el grupo de recién nacidos con probióticos toleraron 100ml/ kg/ día de alimentación enteral más rápido que el grupo control.⁷¹

Se agrega un ensayo clínico prospectivo controlado y aleatorizado titulado *Supplementation of Lactobacillus acidophilus in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm newborns*, publicado por la revista *Alexandria Journal of Pediatrics* realizado en UCIN del Hospital universitario del canal de Suez, Egipto. El estudio refiere que se suplementó con *Lactobacillus acidophilus* en cantidades de 1×10^9 UFC/día, a 100 recién nacidos menores de 34 semanas con el objetivo de evaluar el rol de *L. acidophilus* en la reducción de ECN y mortalidad asociada a ECN. Los recién nacidos se dividieron en grupos de cantidades iguales y se analizó la incidencia de ECN según sus características de los recién nacidos. Se observó mayor incidencia de ECN en menores de 1500 g con una p 0.04, lo que hace un valor estadísticamente significativo. En el grupo que recibió probióticos se observó mayor tolerancia gastrointestinal en comparación del grupo control y también menor incidencia de casos de ECN en estadios II y III, con 1% del grupo de probióticos y 7% del grupo control.⁷²

En cuanto a la mortalidad, se reportó el 12% en el grupo que recibió probióticos y 16% en el grupo control. La estancia hospitalaria no presentó datos estadísticamente significativos, pero se reportó menor cantidad de días en el grupo que utilizó probióticos, con 19 días como media, y el grupo control, con 23 días como media. La conclusión fue que el uso individual de *L. acidophilus* reduce la incidencia de NEC en estadios II y III y promueve la tolerancia intestinal en recién nacidos prematuros.⁷²

4.2 Metaanálisis

En el metaanálisis *Probiotics in the Prevention and Treatment of Necrotizing Enterocolitis* publicado en la *Revista Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* con el objetivo de evaluar la eficacia de los probióticos en la prevención y tratamiento de la ECN, se utilizaron artículos relevantes encontrados en los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Se seleccionó aquellos con las variables de interés, luego se hizo una reelección con la lectura del resumen. Fueron elegidos aquellos que respondían a las preguntas planteadas. Se encontró que todos los estudios tienen diferencias en criterios de inclusión, en las cepas utilizadas y su dosis.

Esta variedad genera obstáculos para proporcionar conclusiones, por lo que con el análisis realizado consideran que la administración de bacterias probióticas para prevenir la ECN aún es un tema de debate. Implementar su uso por la relación riesgo-beneficio depende de la incidencia propia de ECN en cada unidad de cuidados intensivos neonatales, ya que se ha demostrado que otras medidas preventivas que no incluyen la administración de probióticos también pueden resultar en una disminución de la ECN.⁷³

Se menciona también de otro metaanálisis que lleva por título *Prophylactic probiotics for preterm infants: A systematic review and meta-analysis of observational studies*, publicado en la *Revista Neonatology*, cuyo objetivo era evaluar los efectos de la profilaxis con probióticos en recién nacidos prematuros. Se hizo una búsqueda en las plataformas de PubMed, EMBASE, Cochrane Library y www.clinicaltrial.gov y se evaluó su calidad con la escala Newcastle-Ottawa; finalmente se incluyeron 12 estudios con un total de 10 800 prematuros: 5 144 recibieron profilaxis con probióticos y 5 656 fueron del grupo control. Se concluyó que la suplementación con probióticos disminuye el riesgo de ECN y muerte en recién nacidos prematuros, pero considera que la cepa, dosis y el momento adecuado de inicio aún necesitan una mayor investigación.⁶

Así mismo es importante mencionar otro metaanálisis titulado *Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: A Meta-analysis* de la revista *Advances in Nutrition*. Se analizó 32 estudios con el objetivo de evaluar los resultados del uso de probióticos en ECN en lactantes prematuros y de muy bajo peso al nacer. Se incluyeron 8 948 lactantes con peso menor a 1 500 g y nacidos antes de las 32 semanas de gestación; 4 496 recibieron probióticos y 4,452 fueron parte del grupo control. A pesar de que el resultado principal por estudiar era ECN, también se observaron resultados en cuanto a sepsis, mortalidad, estancia hospitalaria, peso y hemorragia intraventricular.⁷⁴

La ECN se redujo en 37% en el grupo que utilizó probióticos en comparación con el grupo control. La variable sepsis fue medida en 24 estudios con un total de 7,894 recién nacidos participantes; el grupo que recibió probióticos presentó una tasa de incidencia de sepsis de 15.1% en comparación al grupo control con 15.5%. La variable mortalidad se midió en 21 estudios con un total de 7,332 recién nacidos participantes y se reportó 6.8% muertes en el grupo probióticos comparado con 8.8% en el grupo control, con una razón de riesgo menor del 22%.⁷⁴

Dentro de la estancia hospitalaria se observó que el grupo que recibió probióticos permaneció 3.81 días menos que el grupo control. La tasa de hemorragia intraventricular fue menor en el grupo que recibió probióticos, con 7.7%, en comparación con 8.49% del grupo control, con una razón de riesgo más baja del 9% y una p de 0.42, lo que hace que sea un resultado estadísticamente no significativo. En cuanto al peso se observó que el grupo que recibió probióticos aumentó 0.29 g en comparación al grupo control, pero este resultado no fue estadísticamente significativo.⁷⁴

Se suma un metaanálisis titulado *Effects of probiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: A meta-analysis*, publicado por la revista *European Journal of Clinical Nutrition* en donde se tomaron en cuenta 18 estudios desde enero del 2000 a junio del 2018. En este análisis, se incluyó una población de estudio de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer y se evaluó ECN, mortalidad, sepsis, alimentación, deposiciones y estancia hospitalaria. El total de recién nacidos dentro de los 18 estudios fue de 1 322 lactantes, de los cuales 647 recibieron probióticos en diferentes presentaciones y 675 pertenecieron al grupo control. La morbilidad por ECN se analizó en seis estudios que incluyeron 737 lactantes de los cuales 353 recibieron probióticos, se reportó que el 8.2% desarrolló la enfermedad en el grupo que recibió probióticos y 11.2% la desarrolló en el grupo que no los recibió.⁷⁵

En ese mismo metaanálisis se evaluó la incidencia de sepsis en once de los estudios clínicos que incluyeron 1106 participantes en donde se suplementó a 534 recién nacidos con probióticos; asimismo, se reportó que en el grupo que recibió probióticos el 17.4% desarrolló sepsis y 27.4% en el grupo control. El análisis de estos resultados reporta que la suplementación con probióticos mayor a 28 días reduce significativamente la incidencia de sepsis, así también se asocia a mejores resultados cuando se administra con leche materna o fórmula. También se valoró el tiempo para lograr la alimentación enteral completa en seis de los dieciocho estudios, que incluyeron 576 recién nacidos y se reportó que el grupo de prematuros que recibió probióticos toleró la alimentación enteral en un tiempo más corto con una diferencia media de 5 días.⁷⁵

Otra variable estimada fue el tiempo de estancia hospitalaria, esta se incluyó en 8 de los estudios con 733 recién nacidos en donde se reportó que los lactantes que recibieron probióticos tuvieron una estancia más corta que el grupo control, con una diferencia media de 7 días. También se valoró la frecuencia de deposiciones incluida en seis de los estudios que incluyeron 294 participantes, donde el grupo que se suplementó con probióticos la cantidad de deposiciones fue mayor que en el grupo control. Finalmente se menciona la mortalidad en nueve de los 18

estudios incluyendo 924 neonatos prematuros en donde se suplementó con probióticos a 441 participantes, el 5.4% de los recién nacidos que recibieron probióticos fallecieron y 9.7% en el grupo control, el análisis de estos resultados mostró un efecto favorable en recién nacidos prematuros con un peso menor a 1500 gramos y cuando se administraron probióticos con leche materna o fórmula. ⁷⁵

4.3 Revisiones sistemáticas

El consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología, publicado por la *Revista de Gastroenterología de México*, con el objetivo de documentar los conocimientos generales de los probióticos y las recomendaciones de su uso en tratamiento de enfermedades gastrointestinales en adultos y niños, analizó la utilidad de los probióticos como profilaxis en ECN. Revisó ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistémicas con la metodología Delphi y se evaluó el nivel de evidencia con el sistema GRADE. ⁶¹

Entre los estudios más destacados está un metaanálisis que evaluó 20 ensayos clínicos, con un total de 3 861 recién nacidos prematuros, en el que se encontró una disminución del riesgo de presentar ECN en el grupo probiótico. También analizaron una revisión en Cochrane que incluyó 19 ensayos, con un total de 1 650 prematuros; en este se concluyó que la suplementación con probióticos previene la ECN. Incluyeron otro metaanálisis con 6 655 recién nacidos pretérmino, en el cual se concluyó que la suplementación con probióticos disminuye el riesgo de ECN independientemente de la edad gestacional. Finalmente, luego de los respectivos análisis, el consenso mexicano de acuerdo con el nivel de evidencia de moderada a alta y tomando en cuenta riesgos y beneficios recomiendan el uso de probióticos en la prevención de ECN en prematuros. ⁶¹

Un estudio titulado *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis* publicado por *Italian Journal of Pediatrics*, con el objetivo de evaluar el efecto de los probióticos para la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros menores de 37 semanas, seleccionó 26 ensayos aleatorizados con un total de 6 605, grupo control de 3 281 y grupo probiótico de 3324. Analizó subgrupos para evaluar la heterogeneidad de la fuente en la población, y encontró menos reportes de casos de enterocolitis necrotizante en el grupo probióticos, de 2.65% y 5.73% en el grupo control. ⁷⁶

En la revisión sistemática titulada *Uso de probióticos como profilaxis de enterocolitis necrotizante en neonatos* publicada en la *Revista pediátrica electrónica de la Universidad de Chile*, con el objetivo de encontrar en la literatura actual el beneficio del uso de probióticos en

prematuros como prevención de la ECN, fueron seleccionados críticamente 6 artículos. Los que evaluaron probióticos de la familia de *Bifidobacterium* concluyeron que su uso aumentaba la tolerancia alimentaria, ya que estas bacterias colaboran en la maduración del tracto digestivo y resultan favorables en la función motora al liberar sustancias bacterianas.⁷⁷

En los otros artículos donde fueron utilizados probióticos de la familia de *Lactobacillus*, se concluyó que mejora la tolerancia alimentaria al regular la motilidad intestinal, pero en ningún estudio se concordó en una dosis de probióticos y no todos tuvieron un resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, los autores creen que este fenómeno se debe a que no hay un consenso en las cepas utilizadas, lo que permite la diversidad de resultados. Por esto, recomiendan realizar más estudios o en poblaciones mayores.⁷⁷

También se suma el estudio *The role of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis* publicado por la *Revista Curten Pediatric Reviews*, cuyo objetivo era de resumir la evidencia actualmente disponible sobre el papel de los probióticos en general, así como de algunos probióticos específicos y sus combinaciones en la prevención de ECN. Según las pruebas del uso de probióticos estudiadas y analizadas, se demostró que el uso de ciertas cepas es seguro y eficaz, por lo que pueden ser recomendadas para la prevención de ECN. Sin embargo, aún falta el estudio de muchas otras cepas, así como la realización de ensayos bien estructurados con el objetivo de determinar las dosis y la duración óptima de su administración para obtener el efecto deseado.⁷⁸

4.4 Cohorte

En un estudio de cohorte retrospectivo titulado *Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A cohort study*, publicado en la *Revista Perinatology* con el objetivo de evaluar si la suplementación con probióticos de rutina puede prevenir la ECN en recién nacidos prematuros, se incluyó 663 neonatos prematuros, de los cuales a 354 se les administraron probióticos desde antes del inicio de la alimentación enteral hasta el alta de UCIN; los 309 prematuros restantes fueron el grupo estándar. Se encontró que la introducción de los probióticos se asoció con una reducción absoluta de la ECN de 9.71% de años anteriores a 4.8%, con una *p* menor de 0.015. Se concluyó que la suplementación con probióticos reduce significativamente la incidencia de ECN en los recién nacidos prematuros, los cuales tuvieron menos intolerancia alimentaria y alcanzaron la alimentación completa en menor tiempo que los recién nacidos del grupo estándar.⁷⁹

Finalmente, otro estudio de cohorte retrospectivo titulado *Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants* publicado en la revista *British Journal of Nutrition* realizado por la Universidad de Cambridge fue realizado con el objetivo de determinar si la suplementación de forma rutinaria con probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus bifidum* disminuye el riesgo de desarrollo de ECN en recién nacidos menores a 32 semanas de gestación. Se encontró que la población de estudio fue de 261 recién nacidos divididos en dos grupos; en el período I con 134 recién nacidos en donde ninguno recibió probióticos y el período II, con 127 recién nacidos, en donde un grupo de 86 recién nacidos recibió probióticos. ⁸⁰

En cuanto a la mortalidad, se reportó una disminución del grupo del período II, con un 6% en comparación a 9% de mortalidad en el grupo de recién nacidos del período I; en el período II en donde se administró a un grupo probiótico y se reporta menor mortalidad, hay una diferencia significativa entre los recién nacidos que sí recibieron probióticos, con 4% de mortalidad, y los que no lo recibieron, con 6% de mortalidad. ⁸⁰

Se reportó una disminución de sepsis en el grupo que recibió probióticos. con 7.4% en comparación al grupo que no recibió, con 14.5%, un resultado estadísticamente significativo con una p 0.029. En cuanto a la tolerancia enteral, el grupo que recibió probióticos tuvo una diferencia más temprana de 2 días con el grupo que no lo recibió, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. Se concluyó que el uso de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus bifidum* se asocian a menor incidencia de NEC, sepsis y mortalidad. ⁸⁰

4.5 Artículo de revisión

Se menciona el artículo *The role of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis* publicado por la *Revista Curten Pediatric Reviews*, cuyo objetivo era de resumir la evidencia actualmente disponible sobre el papel de los probióticos en general, así como de algunos probióticos específicos y sus combinaciones en la prevención de ECN. Según las pruebas del uso de probióticos estudiadas y analizadas, se demostró que el uso de ciertas cepas es seguro y eficaz, por lo que pueden ser recomendadas para la prevención de ECN. Sin embargo, aún falta el estudio de muchas otras cepas, así como la realización de ensayos bien estructurados con el objetivo de determinar las dosis y la duración óptima de su administración para obtener el efecto deseado. ⁷⁸

Hasta el momento se han descrito estudios de ensayos clínicos, metaanálisis, revisión sistemática, estudios de cohorte y artículos de revisión sobre cómo ha sido el uso de probióticos en los prematuros para prevenir la ECN. En ellos se destaca una disminución de casos en el grupo de recién nacidos que recibieron probióticos en comparación con lo que no; aun así, se aclara que el uso de estos debe ser evaluado estrictamente por cada unidad según la morbimortalidad de ECN; en aquellos estudios que no tuvieron un resultado significativo se hace énfasis en que la cantidad de participantes en el estudio es baja. Además del beneficio principal que fue disminuir los casos de ECN, algunos estudios también evaluaron la mortalidad, la ganancia de peso, la tolerancia enteral, días de estancia hospitalaria y sepsis. Se encontró resultados también favorecedores en estas variables, aunque no todos estadísticamente significativos, pero representan beneficios para el recién nacido.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

La ECN se ha descrito como una de las patologías más frecuentes y que representa una urgencia vital en los neonatos prematuros y de bajo peso, con una incidencia global de 1-3 casos por cada 1000 nacidos vivos. Esta incrementa en prematuros, ya que cada vez sobreviven más recién nacidos con menor edad gestacional, y ha aumentado actualmente hasta un 6-7% solamente en este grupo. La ECN puede tener una letalidad de 15-30% pero si hay complicaciones puede aumentar hasta un 50%. En un estudio multicéntrico y descriptivo realizado en Chile, publicado por la *Revista chilena de infectología* con el objetivo de describir el comportamiento clínico/epidemiológico de recién nacidos que cursaron con ECN, se efectuó una búsqueda a través de historias clínicas y recolectaron 75 casos. Se encontró una incidencia de 2.6 por 1000/recién nacidos vivos y letalidad de 18.6%; estos datos resultaron similares en la literatura médica. Tales cifras solo denotan la necesidad de tomar acciones para disminuir esta condición y una de ellas va encaminada a su prevención.^{4,10,12,13}

Aunque en la actualidad se ha investigado mucho sobre la ECN, aún sigue sin encontrarse una causa específica y se ha determinado que es de origen multifactorial, por lo que existen algunos factores de riesgo que pueden dar origen a esta entidad. Entre ellos, se puede mencionar la prematuridad, la alimentación enteral, los mecanismos de hipoxia/isquemia y la disbiosis intestinal; esta última es fundamental en la patogenia de la ECN. En un estudio descriptivo realizado por la Universidad de Paraguay en una unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Materno Infantil Santísima Trinidad, se encontró que los factores de riesgo que más se asociaron a ECN fueron asfixia perinatal (86.5%), prematuridad (84.6%), alimentación con fórmula enteral (82.7%), bajo peso al nacer (78.8%) y en menor porcentaje las alteraciones neurológicas (21.2%) y cardiopatías (7.7%).¹⁵

El desequilibrio en la microbiota del recién nacido prematuro provoca que las bacterias comensales estén en menor proporción y, al mismo tiempo, proliferen otras especies potencialmente patógenas, las cuales pueden irrumpir en el epitelio y posteriormente iniciar una respuesta inflamatoria intensa que dé inicio a la ECN. Esto, sumado a los factores como la inmadurez del intestino y del sistema inmune, así como la poca motilidad intestinal, dan paso a una cadena de acontecimientos que propician el desarrollo de esta enfermedad.^{15,16}

Con la información recabada podemos comprender que la microbiota juega un papel principal en la ECN; un desequilibrio es la puerta de entrada para su desarrollo. Un artículo de revisión titulado *Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates* publicado

por la *Revista Nutriens* establece que la microbiota del prematuro, además de ser inmadura, puede modificarse por factores como el modo de parto, alimentación, tratamientos intrahospitalarios como el uso de antibióticos. Estos factores pueden modificar negativamente la microbiota del prematuro y causar disbiosis, es decir, un desequilibrio entre los microorganismos enterales y los patógenos.

Como se mencionó, la disbiosis puede ser base para el inicio de la enfermedad, pero también es un factor clave para evitar el desarrollo de esta y es aquí donde juega un rol importante el uso de probióticos para prevenir la ECN por sus diferentes mecanismos de acción. Según la revisión sistemática *Los probióticos y su uso en el tratamiento de enfermedades* publicada por la *Revista de ciencias biomédicas*, los principales mecanismos a través de los cuales las especies probióticas equilibran el microbioma y previenen la enfermedad se debe a la capacidad antimicrobiana de algunas cepas que secretan compuestos antimicrobianos, como los ácidos orgánicos, bacteriocinas, peróxido de hidrogeno y biosurfactantes. Estos pueden inhibir la proliferación de microorganismos patógenos y la formación de su biopelícula en el epitelio intestinal, y logran de esta manera defender su integridad contra una infección.⁵⁵

Otras cepas probióticas producen ácidos láctico y acético que disminuye el pH intestinal, provocando una menor colonización por organismos patógenos en la microbiota; al mismo tiempo, crean un ambiente adecuado para las bacterias residentes. Los probióticos también pueden desintoxicar el microbioma por medio de moléculas inhibitoras y compuestos como aminos o nitratos, al crear un ambiente anaeróbico en el intestino que favorece la flora residente. De esta manera, ayuda a recuperar el equilibrio de la microbiota, el cual es primordial para prevenir la ECN.⁵⁵

Esto solo es una parte de los beneficios que tienen los probióticos; sin embargo, es importante resaltar que no todos son útiles en una misma patología. Por esto, expertos en la materia se han dedicado a realizar diversos estudios de cómo funcionan dichos agentes en determinadas patologías, como la ECN. Hoy hay gran variedad de cepas probióticas, solamente una pequeña cantidad ha sido estudiada y probada en los recién nacidos prematuros en cuanto a su seguridad y eficacia en la prevención de ECN. Las tres principales especies son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*; esto deja un amplio campo aún por estudiar de otras posibles especies que puedan utilizarse para este fin.^{32,35}

Lo anterior se complementa con el aporte de la tesis doctoral de la Universidad Computense de Madrid, en la cual se realizaron tres estudios diferentes con diseño experimental para investigar los efectos de los probióticos en diferentes presentaciones en el cuerpo humano.

Se encontró que las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* actúan de manera similar, ambas son capaces de regular la permeabilidad intestinal, aumentan la barrera mucosa y regulan el sistema inmune intestinal y sistémico. En cuanto a sus efectos en el sistema inmune intestinal, destaca su efecto antiinflamatorio local, el cual es mediado por los receptores tipo *Toll* 9, 2 y 4. En la patogenia de la enterocolitis necrotizante, en el intestino del prematuro hay una elevada cantidad de TLR4; estos receptores son activados por el lipopolisacárido de las bacterias gram negativas, lo cual resulta en una lesión en la barrera intestinal y un alteración en su reparación. Este dato es importante, ya que las bacterias probióticas pueden inactivar el TLR4 al activar el TLR9, el cual ayudará a la diferenciación de las células caliciformes del intestino necesarias para mantener la barrera mucosa; finalmente, contribuyen a prevenir la irrupción de las bacterias patógenas y, consecuentemente, la ECN.^{18,58}

Estas especies también aumentan la producción de IgA en la mucosa intestinal; además, producen sustancias antimicrobianas, con lo que pueden ser capaces de disminuir infecciones, sepsis y la estancia hospitalaria. Otro efecto importante es la inhibición de la acumulación celular y secreción de IL-8 que ayuda a contrarrestar la inflamación del intestino y mejora la tolerancia alimentaria del prematuro.^{58,59}

Sumado a lo anterior, en el artículo de revisión publicado por la revista *Belize Journal of Medicine* titulado *Probiótico Saccharomyces boulardii CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica*, se menciona que el probiótico *Saccharomyces* también cuenta con actividad antimicrobiana por inhibición de algunas toxinas bacterianas, pero tiene un efecto especial estimulando la inmunidad intestinal. La subespecie *Boulardii* ha demostrado causar un aumento significativamente importante en los niveles de IgA en el epitelio intestinal, con una $p < 0.05$, así como mejorar el tropismo celular. Es capaz de lograrlo al modificar los niveles de poliamina, lo que aumenta la producción de IgA y al mismo tiempo facilita la maduración y renovación de las células intestinales. Esto es importante, ya que la activación del TLR4 en la patogenia de la ECN causa una alteración en la reparación del epitelio intestinal.⁶⁰

Hay que recordar que el prematuro tiene un sistema inmune inmaduro que hace que se incline hacia la inflamación excesiva por la estimulación antigénica; sin embargo, esta cepa probiótica tiene un efecto importante al modular esta reacción exagerada del sistema inmune, puesto que inhibe la vía de señalización de las cinasas y la citólisis, lo cual se traduce en una mejora en la actividad antiinflamatoria y reducción de la apoptosis de los enterocitos, como puede ocurrir en la ECN.⁶⁰

Otro efecto importante de *Saccharomyces* es que puede aumentar la producción basal de lactasa, α glucosidasas y fosfatasa, fundamentales en la digestión de nutrientes, lo que puede mejorar la tolerancia alimentaria en los recién nacidos, un aspecto que puede colaborar en la prevención de la ECN. Con toda esta información podemos ver cómo cada probiótico tiene una acción en particular que mejora un factor de riesgo o bien contrarresta un efecto de la propia prematuridad del recién nacido, lo que nos da la pauta que los probióticos pueden ser útiles para prevenir la ECN.⁶⁰

En los últimos años ha aumentado el uso de probióticos y con ello la preocupación si estos representan un riesgo para la salud, a pesar de que deben cumplir criterios para emplearse en el ser humano. El uso de probióticos en recién nacidos, especialmente en los prematuros, se ha realizado de forma controlada con cierta preocupación de los especialistas, quienes han efectuado diferentes revisiones de literatura y estudios para analizar su seguridad y efectividad.⁴³

En el ensayo clínico controlado titulado *Prophylactic Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Newborns* publicado por la revista *Journal of Tropical Pediatrics*, realizado en la Unidad de Atención Neonatal del Hospital de Kolkata, el grupo de estudio presentó menor incidencia de sepsis (14.3%) en comparación con el grupo control (29.5%). No se estableció un patrón que produzca sepsis asociada al uso de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*, e incluso se realizaron cultivos a los recién nacidos que recibieron probióticos. En los cultivos que se reportaron positivos no creció ninguna de las cepas de probióticos empleadas en el estudio.⁷⁰

De los estudios analizados, el grupo en que se administró probióticos reporta menos casos de ECN, especialmente en estadio II o mayor, que son los que presentan mayor riesgo de mortalidad para el recién nacido. Los estudios son heterogéneos sobre la dosis de probióticos y cepa utilizada; a pesar de esto, los resultados apoyan su uso por los beneficios reportados. En un ensayo clínico controlado titulado *Lactobacillus reuteri DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros* publicado por la Revista Mexicana de Pediatría se reporta que en el grupo que no recibió probióticos, el riesgo de enterocolitis confirmada fue 7 veces mayor que en el grupo que sí los recibió. Estos resultados permiten analizar que el uso de probióticos es de mayor beneficio que riesgo en los recién nacidos prematuros, ya que disminuye el desarrollo de ECN y no altera la terapia establecida en cuanto se reporten signos de la enfermedad.⁶²

Se ha observado mejores resultados en los recién nacidos que se alimentaron con leche materna y recibieron probióticos. Como se mencionó, la leche materna es un factor protector de ECN por sus componentes e incluso se ha observado presencia de algunas cepas que también se emplean como probióticos en la leche materna, como *Bifidobacterium*. Un estudio de ensayo controlado utilizó leche materna asociada a probióticos para evaluar la reducción de incidencia de ECN en 140 prematuros; la incidencia en el grupo que recibió probióticos fue 2.86% comparada con el 11.43% reportado en el grupo que no lo recibió. Este resultado nos indica que a pesar de que la leche materna es un factor protector, no evita en su totalidad el desarrollo de esta enfermedad y el empleo de probióticos con leche materna tiene resultados prometedores para evitar su desarrollo.^{63,66}

La leche materna es el alimento que debe darse principalmente a un recién nacido, especialmente a un prematuro; cuando no está disponible se opta por alimentación con fórmulas artificiales, las cuales se ha mencionado como factor de riesgo para ECN. Un estudio analizó los resultados del uso de probióticos multiespecie en recién nacidos alimentados únicamente con leche artificial hasta el alta hospitalaria y, aun así, los resultados apoyan el uso de probióticos con una incidencia de 1 de cada 19 recién nacidos alimentados con leche artificial que recibieron probióticos, en comparación de 7 de cada 20 recién nacidos alimentados con leche artificial que no recibieron probióticos. La disminución de la incidencia de ECN aún en recién nacidos alimentados con leche artificial apoya fuertemente el uso de los probióticos, especialmente en los recién nacidos que ingresan a unidades de cuidados intensivos, en donde frecuentemente se alimentan con fórmulas artificiales.^{15,63}

Además de la reducción del desarrollo de ECN, también se ha observado otros efectos asociados al uso de probióticos en prematuros, como mayor tolerancia a los alimentos y menor estancia hospitalaria. En la mayoría de los estudios, estos resultados no fueron estadísticamente significativos, pero clínicamente los mencionan como beneficios asociados al uso de probióticos en los prematuros; de los efectos asociados que sí se reportan estadísticamente significativos se menciona la mortalidad y sepsis.^{70-72,75,80}

Como se ha mencionado a lo largo de esta monografía, el uso de determinadas cepas de probióticos ha demostrado ser seguro y eficaz e incluso algunos autores las recomiendan para la prevención de ECN; sin embargo, aún hay muchas cepas de probióticos que estudiar e investigar sobre su beneficio en ECN. Así como muchos investigadores han encontrado resultados favorecedores, también han reconocido que faltan ensayos bien diseñados que determinen la dosis y duración óptima de la administración de estos probióticos.

CONCLUSIONES

La enterocolitis necrotizante tiene una incidencia alta en recién nacidos, lo que representa una urgencia vital. Aumenta al disminuir la edad gestacional al nacer, lo cual coloca a los prematuros en una situación de riesgo; una vez instaurada la enfermedad provoca un cuadro clínico agresivo que aumenta la mortalidad. Su tratamiento puede ser complicado y no siempre efectivo por la gravedad de la propia enfermedad, por lo que el enfoque actual es la prevención de la patología. Uno de los métodos más investigados es la utilización de probióticos, específicamente las especies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*, cada uno con un mecanismo de acción específico diferente. Aplicados individual o en conjunto con una dosis vía oral diaria son capaces de favorecer el desarrollo de la microbiota del recién nacido prematuro, mejorar la barrera de protección mucosa, favorecer la respuesta inmune y prevenir la proliferación de microorganismos patógenos, que se traduce en la prevención de la ECN.

Al investigar sobre el tema planteado no se encontraron estudios nacionales ni de países centroamericanos, pero sí una amplia diversidad geográfica en estos, tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo. Se logró comprender el contexto del uso de probióticos a nivel mundial y cuál ha sido su resultado en poblaciones heterogéneas en cuanto a aspectos demográficos y factores de riesgo. A pesar de que se utilizaron motores de búsqueda tanto en inglés como en español, se obtuvo más y mejores resultados en idioma inglés, ya que las fuentes con mayor nivel de evidencia se encontraban en este idioma, lo que en ocasiones puede dificultar la comprensión e interpretación de estos.

Se incluyeron estudios clínicos actuales y antiguos, más de 5 años atrás, para recolectar la mayor cantidad de evidencia posible que nos permitiera ampliar el panorama sobre el uso de los probióticos y cómo ha evolucionado en el tiempo su aplicación en esta patología.

Aunque los probióticos cuentan con todas las características para ser de beneficio en la prevención de ECN, así como muchos estudios que reportan un resultado favorecedor, su implementación debe ser evaluada estrictamente por las unidades neonatales según sus cifras estadísticas para valorar el riesgo beneficio. También es ideal realizar investigaciones previas respecto al tema, que se adecuen a las características y necesidades de la población en la que se desea implementar. Los probióticos utilizados de una forma segura y controlada pueden ser beneficiosos en los prematuros para prevenir la ECN.

Finalmente, esta investigación nos abre las interrogantes sobre ¿cuál sería el beneficio de usar probióticos en los recién nacidos prematuros guatemaltecos?, ¿cuál será la dosis y tiempo más adecuado de administración para lograr los efectos deseados? y ¿qué otros probióticos podrían ser de beneficio para los recién nacidos prematuros?

RECOMENDACIONES

Investigar ampliamente sobre estudios de eficacia asociada a las diferentes cepas de probióticos empleadas en recién nacidos prematuros y sus resultados en enterocolitis como en otras patologías presentes en ellos, como sepsis.

Realizar investigaciones con nuevas cepas de probióticos en recién nacidos prematuros para establecer resultados clínicos que puedan ser de mayor beneficio en los neonatos guatemaltecos.

Llevar a cabo estudios clínicos sobre el uso de probióticos en recién nacidos guatemaltecos, estableciendo criterios rigurosos y en poblaciones suficientes que generen resultados clínicos estadísticamente significativos que permitan orientar protocolos de uso de probióticos en cuanto a dosis y tiempo de administración eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gasque J. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr* [[en línea]. 2015 [citado 30 Sept 2021]; 82(5):175–85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2015/sp155f.pdf>
2. Castro M, Arias I, Barboza F, Duque DL, Villalobos D. Usos clínicos de los probióticos: malabsorción de lactosa, cólico del lactante, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, *Helicobacter pylori*. *Arch Venez Pueric Pediatr* [en línea]. 2016 [citado 30 Sept 2021]; 79(1):022–8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367949382006>
3. Sanchez K. Uso de probióticos para reducir la incidencia Enterocolitis Necrotizante en pacientes prematuros menores de 35 semanas y de peso muy bajo. Universidad de Guayaquil; [tesis Atención primaria y clínica infantil en línea] 2016. [citado 30 Sept 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/42844>
4. Escalona P. Enterocolitis Necrotisante. *Rev Medica Sinerg* [en línea]. 2018 Abr [citado 30 Sept 2021]; 3(4):3–8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2018/rms184a.pdf>
5. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años. *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2020 Dic [citado 30 Sept 2021]; 118(6):405–10. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09.pdf>
6. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology* [en línea]. 2016 Dic [citado 30 Sept 2021]; 105–12. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/441274>
7. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr* [en línea]. 2020 Dic [citado 30 Sept 2021]; 20(1):344. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02231-5>

8. Agnoni A, Lazaros C. Necrotizing enterocolitis. *J Am Acad Physician Assist* [en línea]. 2017 Ago [citado 12 Jul 2021]; 30(8):16–21. Disponible en: <https://journals.lww.com/01720610-201708000-00003>
9. Zamora J. Enterocolitis necrotizante factores de riesgo y complicaciones [tesis Médico General en línea]. Ecuador: Universidad Estatal de Guayaquil; 2016. [citado 12 Jul 2021]. Disponible en: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/33721/1/CD_1298-ZAMORA_CORREDOR_CRISTHIAN_JOSE.pdf
10. Maheshwari A, Carlo W. Trastornos del aparato digestivo. En: Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman R, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. España: Elsevier; 2016. p. 909–11.
11. Bonilla E, Ramírez L, Rojas P, Zuñiga B. Enterocolitis necrotizante. *Rev Médica Leg Costa Rica* [en línea]. 2020 Sept [citado 12 Jul 2021]; 37(2):63–70. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v37n2/2215-5287-mlcr-37-02-63.pdf>
12. Ramírez S. Factores de riesgo asociados con enterocolitis necrotizante en el servicio de neonatología del hospital-escuela “Carlos Roberto Huembes ” [tesis Pediatría en línea]. Universidad Autónoma de Nicaragua; 2016 [citado 12 Jul 2021] Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/1516/13/58910.pdf>
13. Sandoval A, Cofré F, Hernández M, Izquierdo G, Labraña Y, Reyes A, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de las enterocolitis necrosantes neonatales de siete hospitales públicos. *Rev Chil Infectol* [en línea]. 2020 [citado 12 Jul 2021]; 37(6):667–74. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v37n6/0716-1018-rci-37-06-0667.pdf>
14. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research* [en línea]. 2019 Ene [citado 16 Jul 2021]; 8(107):107. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-107/v1>
15. Fleitas L. Características epidemiológicas de los recién nacidos internados con enterocolitis en la unidad de cuidados intensivos del hospital materno infantil Santísima Trinidad [tesis Neonatología en línea]. Universidad Nacional de Caaguazú; 2019 [citado 16 Jul 2021]. Disponible en: https://repositorio.fcmunca.edu.py/xmlui/bitstream/handle/123456789/147/LILIAN_VICTORIA_FLEITAS_COLMAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y

16. Oliva C. Complicaciones en el prematuro, enterocolitis necrotizante y retinopatía de la prematuridad [en línea]. 2016 [citado 21 Jul 2021]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/57674/files/TAZ-TFG-2016-826.pdf?version=1>
17. Tello L. Incidencia y factores de riesgo asociados con la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros en el Hospital regional Docente de Cajamarca de enero a diciembre del 2019 [tesis Pediatría en línea]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca; 2019 [citado 21 Jul 2021]. Disponible en: http://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/UNC/3479/P016_45872483_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. Moro M, Vento M. De Guardia en Neonatología. 3a ed. España: Panamericana; 2016. 287 p.
19. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Curr Pediatr Rev* [en línea]. 2019 Jul [citado 21 Jul 2021]; 15(2):68–87. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/166969/article>
20. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* [en línea]. 2017 [citado 21 Jul 2021]; 7(3):336–44. Disponible en: <http://qims.amegroups.com/article/view/14480/15540>
21. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, Montalto AS, Russo T, Salamone I, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr* [en línea]. 2018 Dic [citado 21 Jul 2021]; 44(1):84. Disponible en: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-018-0528-3>
22. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova H, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M. Urinary Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Can Distinguish Necrotizing Enterocolitis from Sepsis in Early Stage of the Disease. *J Immunol Res* [en línea]. 2016 Mar [citado 26 Jul 2021]; 2016:1–8. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5727312/>
23. Soni R, Katana A, Curry J, Humphries P, Huertas-Ceballos A. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed* [en línea]. 2019 Feb [citado 26 Jul 2021]; 105(1):50–7. Disponible en: <https://ep.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2018-315252>

24. Oulego Erroz I, Terroba Seara S, Alonso Quintela P, Jiménez González A, Ardela Díaz E. Ecografía a pie de cama en el diagnóstico precoz de la enterocolitis necrosante: una estrategia para mejorar el pronóstico. *An Pediatr* [en línea]. 2020 Dic [citado 26 Jul 2021]; 93(6):411–3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403320300394>
25. Challis P, Larsson L, Stoltz Sjöström E, Serenius F, Domellöf M, Elfvin A. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study. *Acta Paediatr* [en línea]. 2019 [citado 26 Jul 2021]; 108(5):835–41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14585>
26. Byun J, Kim H-Y, Jung S-E, Yang H-B, Kim E-K, Shin SH, et al. Comparison of Acute Abdominal Surgical Outcomes of Extremely-Low-Birth-Weight Neonates according to Differential Diagnosis. *J Korean Med Sci* [en línea]. 2019 Sept [citado 26 Jul 2021]; 34(35):1–10. Disponible en: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e222>
27. Ahle M, Ringertz H, Rubesova E. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. *Eur Radiol* [en línea]. el 2018 Sept [citado 26 Jul 2021];28(9):3621–31. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-018-5362-x>
28. Teresa C, Diamanti A, de Ville de Goyet J. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. *Curr Pediatr Rev* [en línea]. 2019 Jul [citado 26 Jul 2021] ; 15(2):92–105. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/170701/article>
29. Ou J, Courtney C, Steinberger A, Tecos M, Warner B. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal Resection. *Nutrients* [Internet]. el 18 de febrero de 2020;12(2):520. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/520>
30. Sola A, Mir R, Fariña D. XII Consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología. *Nutrición del recién nacido sano y enfermo*. 12ed ed. Paraguay: SIBEN; 2020. 46–96 p.
31. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World J Clin Pediatr* [en línea]. 2019 Abr [citado 28 Jul 2021]; 8(2):23–32. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v8/i2/23.htm>

32. Poindexter B. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics* [en línea]. 2021 Jun [citado 4 Ago 2021];147(6):e2021051485. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2021-051485>
33. Baqasi AMS, Al-Abdullah AH, Badghish FA. The Prophylactic Role of Probiotics for Preterm Infants / Neonates. *Egypt J Hosp Med* [en línea]. 2017 Abr [citado 4 Ago 2021]; 67(2):666–71. Disponible en: <http://platform.almanhal.com/MNHL/Preview/?ID=2-103744>
34. Baldassarre M, Palladino V, Amoruso A, Pindinelli S, Mastromarino P, Fanelli M, et al. Rationale of Probiotic Supplementation during Pregnancy and Neonatal Period. *Nutrients* [en línea]. 2018 Nov [citado 4 Ago 2021]; 10(11):1693. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1693>
35. Sarkar S. Potential Benefits of Probiotics for Preterm Infants: A Review. *J Nutr Ther* [en línea]. 2016 Jul [citado 6 Ago 2021]; 5(2):55–63. Disponible en: <http://www.lifescienceglobal.com/journals/journal-of-nutritional-therapeutics/volume-5-number-2/87-abstract/jnt/2338-abstract-potential-benefits-of-probiotics-for-preterm-infants-a-review>
36. Castañeda C. Probióticos, puesta al día. *Rev Cubana Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 6 Ago 2021]; 90(2):286–98. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2018/cup182i.pdf>
37. Margolles Barro A, Cepeda Sáez A, Mateos Lardiés AM, Rodríguez Sampedro A, Sánchez Marcos A, Suárez Fernández JE, et al. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC y SEPyP [en línea]. España: SEPTyP, SEFAC; 2018 Feb [citado 12 Ago 2021]. 23–32 p. Disponible en: [https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS WEB.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS_WEB.pdf)
38. Biasucci G. Gut perturbation and probiotics in neonatology. *J Pediatr Neonatal Individ Med* [en línea]. 2018 Mayo [citado 20 Ago 2021]; 7(2):1–8. Disponible en: <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/070202>
39. Van den Akker C, Van Goudoever J, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for pr. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [en línea]. 2020 Mayo [citado 20 Ago 2021]; 70(5):664–80.

Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MPG.0000000000002655>

40. Su G, Ko C, Bercik P, Falck Ytter Y, Sultan S, Weizman A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* [en línea]. 2020 Jun [citado 20 Ago 2021]; 159(2):697–705. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>
41. Leo J. Aplicación de probióticos en la población materno-infantil: efectos microbiológicos, inmunológicos y bioquímicos [tesis Doctoral en línea]. Universidad Complutense de Madrid; 2018. [citado 4 Ago 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=151325>
42. Sarkar S. Probiotic Therapy for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants – A Review. *J Nutr Heal Food Sci* [en línea]. 2018 Jun [citado 20 Ago 2021]; 6(4):1–9. Disponible en: <https://symbiosisonlinepublishing.com/nutritionalhealth-foodscience/nutritionalhealth-foodscience137.php>
43. Brunser O. Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. *Rev Chil Pediatr* [en línea]. 2017. [citado 28 Ago 2021]; 88(4):534–40. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062017000400015&script=sci_arttext
44. Manivel R, Campos G. Probióticos, prebióticos y simbióticos: aliados en el cuidado de la salud. *Milen Cienc y Arte* [en línea]. 2020 [citado 28 Ago 2021]; 16:22–3. Disponible en: <http://milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/view/117>
45. Mariño A, Núñez M, Barreto J. Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. *Rev acta media* [en línea]. 2016 [citado 28 Ago 2021]; 17(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68527>
46. Henderickx J, Zwittink R, van Lingen R, Knol J, Belzer C. The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2019 Abr [citado 1 Sept 2021]; 9(85):1–12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2019.00085/full>
47. Kok-Foo Lee J, Hern Tan LT, Ramadas A, Ab Mutalib N-S, Lee L-H. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2020 Sept [citado 1 Sept 2021]; 17(19):6963. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/6963>

48. Korpela K, Blakstad E, Moltu S, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep* [en línea]. 2018 Dic [citado 1 Sept 2021]; 8(1):2453. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-20827-x>
49. Dasgupta S, Kumar Jain S. Protective effects of amniotic fluid in the setting of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* [en línea]. 2017 Oct [citado 5 Sept 2021]; 82(4):584–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.144>
50. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Göpel W, Schloter M, et al. The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int* [en línea]. 2018 Oct [citado 5 Sept 2021]; pag. 1–12. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/7218187/>
51. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, Rizzo V, Schettini F, Panza R, et al. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics? *Nutrients* [en línea]. 2019 Jun [citado 10 Sept 2021]; 11(6):1273. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1273>
52. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol* [en línea]. 2016 [citado 10 Sept 2021]; 16(1):1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
53. Chong C, Bloomfield F, O'Sullivan J. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients* [en línea]. 2018 Feb [citado 12 Sept 2021]; 10(3):274. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/274>
54. Granger C, Embleton N, Palmer J, Lamb C, Berrington J, Stewart C. Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. *Acta Paediatr* [en línea]. el 2021 Feb [citado 12 Sept 2021]; 110(2):450–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15534>
55. Corrales Benedetti D, Arias Palacios J. Los probióticos y su uso en el tratamiento de enfermedades. *Rev Ciencias Biomédicas* [Internet]. el 15 de enero de 2020;9(1):54–66. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7690376>
56. Castañeda Guillot C. El ecosistema intestinal, su microbiota y los probióticos. *Belize J Med* [en línea]. 2017 Sept [citado 15 Sept 2021]; 6(2):10–4. Disponible en:

<https://biblat.unam.mx/es/revista/belize-journal-of-medicine/articulo/el-ecosistema-intestinal-su-microbiota-y-los-probioticos>

57. Jimeno E. Microbiota , probióticos , prebióticos y simbióticos en pediatría. Boletín la Soc Pediatría Aragón, La Rioja y Soria[en línea]. 2016 [citado 15 Sept 2021]; 46(3):77–83. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6289538>
58. Redondo Useros N. Efectos del consumo de probióticos y yogures sobre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal de adultos sanos [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2019. [citado 15 Sept 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/59870/1/T41889.pdf>
59. Gutiérrez Escárte C, Bustos Medina L, Caniulao Ríos K, Taito Antivil C, Gallegos Casanova Y, Silva Beltrán C. Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas. Arch Argent Pediatr [en línea]. 2021 Jun [citado 16 Sept 2021]; 119(2):185–91. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1222950>
60. Castañeda Guillot C. Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica. Belize J Med [en línea]. 2017 Sept [citado 16 Sept 2021]; 6(2):15–21. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/belize-journal-of-medicine/articulo/probiotico-saccharomyces-boulardii-cncm-i-745-de-la-investigacion-a-la-practica-clinica>
61. Valdovinos M, Montijo E, Abreu A, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. Rev Gastroenterol México [en línea]. 2017 Abr [citado 24 Sept 2021]; 82(2):156–78. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090616300933>
62. Hernández N, Rosas A, Monzoy M, Galicia L. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. Rev Mex Pediatr [en línea]. 2016 [citado 26 Sept 2021]; 83(2):37–43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66668>
63. Forero Gómez J, Vera Cala L. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. MedUNAB [en línea]. 2005 [citado 28 Sept 2021]; 8(1). Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/204>

64. Dongol Singh S, Klobassa D, Resch B, Urlesberger B, Shrestha R. Placebo Controlled Introduction of Prophylactic Supplementation of Probiotics to Decrease the Incidence of Necrotizing Enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* [en línea]. 2017 Dic [citado 26 Sept 2021]; 15(60):319–23. Disponible en: <http://www.kumj.com.np/issue/60/219-223.pdf>
65. Hussain M, Jabeen S, Subhani R. Role of probiotics in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm low birth weight neonates. *Pakistan J Med Heal Sci* [en línea]. 2016 Jun [citado 1 Sept 2021]; 10(2):455–9. Disponible en: https://pjmhsonline.com/2016/april_june/pdf/455.pdf
66. Chandrashekar G, Shettigar S, Varghese T. Role of probiotics in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Indian J Child Heal* [en línea]. 2018 Feb [citado 26 Sept 2021]; 5(2):3–5. Disponible en: <https://mansapublishers.com/IJCH/article/view/720>
67. Shadkam M, Jalalizadeh F, Nasiriani K. Effects of probiotic lactobacillus reuteri (DSM 17938) on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Iran J Neonatol* [en línea]. 2015 [citado 27 Sept 2021]; 6(4):15–20. Disponible en: https://ijn.mums.ac.ir/article_6143.html
68. Amini E, Dalili H, Niknafs N, Shariat M, Nakhostin M, Jedari-Attari S. The Effect of Probiotics in Prevention of Necrotising Enterocolitis in Preterm Neonates in Comparison with Control Group. *Iran J Pediatr* [en línea]. 2017 Oct [citado 28 Sept 2021]; 27(6). Disponible en: <https://sites.kowsarpub.com/ijp/articles/7663.html>
69. Meyer M, Chow S, Alsweiler J, Bouchier D, Broadbent R, Knight D, et al. Probiotics for Prevention of Severe Necrotizing Enterocolitis: Experience of New Zealand Neonatal Intensive Care Units. *Front Pediatr* [en línea]. 2020 Abr [citado 27 Sept 2021]; 8(119):1–9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00119/full>
70. Moumita S, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh JK, Sinha MK, Chatterjee S. Prophylactic Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Newborns. *J Trop Pediatr* [en línea]. 2008 Oct [citado 29 Sept 2021]; 55(2):128–31. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/article-lookup/doi/10.1093/tropej/fmn091>
71. Güney 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. *Turk J Pediatr* [en línea]. 2017 Abr [citado 1 Oct 2021]; 59(1):13. Disponible en:

<http://www.turkishjournalpediatrics.org/doi.php?doi=10.24953/turkjped.2017.01.003>

72. Al Sharkawy S, El Kelany A, Al Said M. Supplementation of *Lactobacillus acidophilus* in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm newborns. *Alexandria J Pediatr* [en línea]. 2019 [citado 1 Oct 2021]; 32(1):1. Disponible en: <http://www.ajp.eg.net/text.asp?2019/32/1/1/266412>
73. Seghesio E, De Geyter C, Vandenplas Y. Probiotics in the Prevention and Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [en línea]. 2021 Mayo [citado 26 Sept 2021]; 24(3):245. Disponible en: <https://pghn.org/DOIx.php?id=10.5223/pghn.2021.24.3.245>
74. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr An Int Rev J* [en línea]. 2017 Sept [citado 1 Oct 2021]; 8(5):749–63. Disponible en: <https://academic.oup.com/advances/article/8/5/749-763/4772184>
75. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* [en línea]. 2019 [citado 1 Oct 2021]; 73(5):657–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0377-6>
76. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [en línea]. 2015 Dic [citado 26 Sept 2021]; 41(1):89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-015-0199-2>
77. Soto C, Galvez P, Torreblanca G. Uso de probióticos como profilaxis de enterocolitis necrotizante en neonatos: revisión temática, profilaxis probiótica de enterocolitis necrotizante en recién nacidos. *Rev Ped Elec* [en línea]. 2017 Dic [citado 24 Sept 2021]; 14(4):2–10. Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2017/vol14num4/pdf/PROBIOTICOS.pdf>
78. Trivić I, Mlakar A, Hojsak I. The Role of Probiotics in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Pediatr Rev* [en línea]. 2019 Jul [citado 26 Sept 2021]; 15(2):88–91. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/168549/article>

79. Garg B, Kabra N, Balasubramanian H, Avasthi B, Sharma S, Ahmed J, et al. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A cohort study. *Perinatology* [en línea]. 2017 Jul [citado 28 Sept 2021]; 18(2):41–9. Disponible en: <https://static1.squarespace.com/static/59f2d244cf81e03e96b107ea/t/5a72aec00852294e6a20f02b/1517465283172/Prophylactic+Probiotics+for+Prevention+of+Necrotizing+Enterocolitis+in+Preterm+Neonates+A+Cohort+Study.pdf>
80. Uberos J, Aguilera E, Jerez A, Molina M, Molina A, Narbona E. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. *Br J Nutr* [en línea]. 2017 Abr [citado 1 Oct 2021]; 117(7):994–1000. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114517000769/type/journal_article

APÉNDICE

Apéndice A: Términos de búsqueda

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Google Scholar	"Enterocolitis Necrotizante" AND "Enterocolitis Necrotizante" AND "Enterocolitis Necrotizante" AND "Fisiopatología"; "Probióticos" AND "Mecanismo de acción".	"Probiotics" AND "Premature infant"; "Probiotics" AND "Preterm infant"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Probiotics"; "Probiotics" AND "Pharmacology"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Epidemiology"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Physiopathology"; "Preterm infant" NOT "Infant"; "Disease prevention" NOT "Disease"; "Physiopathology" NOT "Pathology"; "Probiotics" NOT "Prebiotic"; "Premature" OR "Preterm infant"
BVS		"Probiotics" AND "Premature infant"; "Probiotics" AND "Preterm infant"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Probiotics"; "Probiotics" AND "Pharmacology"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Epidemiology"; "Necrotizing enterocolitis" AND "Physiopathology";

Fuente: Elaboración propia.

Apéndice B: Términos de búsqueda

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Scielo	"Enterocolitis Necrotizante" AND "Prematuro"; "Enterocolitis Necrotizante" AND "Probióticos"; "Enterocolitis Necrotizante" AND "Fisiopatología"; "Probióticos" AND "Mecanismo de acción"; "Probióticos" AND "Prevención de enfermedad".	
PubMed		MeSh terms: Necrotizing enterocolitis Subheading: epidemiology MeSh terms: Necrotizing enterocolitis Subheading: physiopathology MeSh terms: Necrotizing enterocolitis Subheading: risk factors MeSh terms: Necrotizing enterocolitis AND probiotics Subheading: premature infant/newborn MeSh terms: Subheading: epidemiology

Fuente: Elaboración propia.

Apéndice C: Matriz de búsqueda No. 1 “Necrotizing enterocolitis” AND “premature infants”

<i>Tipo</i>	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	<i>non filter</i>	12900
Ensayos clínicos	<i>“clinical trial”</i>	2590
Estudios de casos- controles	<i>“case-control studies”</i>	261
Serie casos	<i>“case series”</i>	875
Reporte de casos	<i>“case report”</i>	943

Fuente: Elaboración propia

Apéndice D: Matriz de búsqueda No. 2 "necrotizing enterocolitis" AND "premature infant" AND "probiotics"

<i>Tipo</i>	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	<i>non filter</i>	435
Ensayos clínicos	<i>“clinical trial”</i>	286
Estudios de casos- controles	<i>“case-control studies”</i>	30
Serie casos	<i>“case series”</i>	65
Reporte de casos	<i>“case report”</i>	72

Fuente: Elaboración propia

Apéndice E: Matriz de búsqueda No.3. "Necrotizing enterocolitis" AND "premature infant" AND "probiotics" AND prevention OR "preterm infants" NOT meet

<i>Tipo</i>	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	<i>non filter</i>	435
Ensayos clínicos	<i>"clinical trial"</i>	162
Estudios de casos- controles	<i>"case-control studies"</i>	16
Serie casos	<i>"case series"</i>	39
Reporte de casos	<i>"case report"</i>	39

Fuente: Elaboración propia