Artículo de revisión
Acta Pediatr Mex 2026; 47: e3346.

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

Probióticos en la prevención de enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. Revisión narrativa de la literatura

Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature neonates. Narrative review of literatura.

Francisco Javier Saucedo Hernández

Resumen

INTRODUCCIÓN: La enterocolitis necrosante (ECN) es una complicación frecuente en prematuros y recién nacidos de muy bajo peso. Se ha propuesto que la modulación del microbioma mediante probióticos mejora la colonización, refuerza la barrera intestinal y limita la inflamación.
OBJETIVO: Sintetizar la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de los probióticos para prevenir la enterocolitis necrosante en prematuros, considerando cepas, combinaciones y factores contextuales.
MÉTODOS: Revisión narrativa con búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y Cochrane. Se incluyeron ensayos aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales publicados entre 2015 y 2025, con desenlaces clínicos relevantes. Extracción estandarizada y síntesis cualitativa por tipo de evidencia.
RESULTADOS: Las combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* muestran una reducción consistente de la enterocolitis necrosante y, en diversos entornos, de la sepsis tardía y de la estancia hospitalaria. Las monocepas presentan resultados heterogéneos: *B. breve* BBG-001 sin efecto; *B. lactis* con beneficios contextuales. Con *Lacticaseibacillus/Lactobacillus rhamnosus GG*, los resultados varían según el inicio, la coadministración de lactoferrina y las características de la unidad. La evidencia metaanalítica respalda la disminución de la ECN y sugiere, en algunos modelos, una mayor sobrevivencia, aunque estos hallazgos deben interpretarse con cautela por la heterogeneidad y los posibles sesgos. La seguridad resulta aceptable bajo protocolos de calidad y vigilancia.
CONCLUSIONES: La efectividad de los probióticos en la prevención de la ECN no es uniforme y depende de la cepa, la combinación utilizada y el contexto clínico. Los resultados más consistentes corresponden a combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se requieren estudios adicionales para definir las formulaciones, dosis y tiempos de administración más adecuados, especialmente en prematuros extremadamente inmaduros.

PALABRAS CLAVE: enterocolitis necrosante; prematuros; probióticos; *Lactobacillus*; *Bifidobacterium*; sepsis neonatal.

Abstract

BACKGROUND: Necrotizing enterocolitis (NEC) remains a major neonatal complication, especially in preterm and very low birth weight infants. Probiotics have been proposed to promote balanced colonization, strengthen epithelial barrier function, and limit inflammation.

Universidad Nacional Autónoma de México.

ORCID
https://orcid.org/0009-0002-3588-0012

Recibido: 11 enero 2026

Aceptado: 13 de octubre 2026

Correspondencia
Francisco Javier Saucedo Hernández
fsaucedodr@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Saucedo-Hernández FJ. Probióticos en la prevención de enterocolitis necrosante en neonatos prematuros, Revisión narrativa de la literatura. Acta Pediatr Méx 2026: 47: e3346. https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

OBJECTIVE: To narratively synthesize evidence on the efficacy and safety of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants, considering strains, combinations, and contextual factors.
METHODS: Narrative review with a structured search in PubMed, Scopus, and the Cochrane Library. We included randomized trials, meta-analyses, and observational studies published between 2015 and 2025 reporting clinical outcomes. Data extraction was standardized, and qualitative synthesis was organized by evidence type.
RESULTS: Combinations of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* show a consistent reduction in necrotizing enterocolitis and, in various settings, in late-onset sepsis and length of hospital stay. Single-strain probiotics showed heterogeneous results: *B. breve* BBG-001 had no effect; B. lactis showed contextual benefits. With *Lacticaseibacillus/Lactobacillus rhamnosus* GG, results varied depending on the timing of initiation, coadministration of lactoferrin, and unit characteristics. Meta-analytic evidence supports a reduction in NEC and suggests, in some models, increased survival, although these findings should be interpreted with caution due to heterogeneity and potential biases. Safety is acceptable under quality and monitoring protocols.
CONCLUSIONS: The effectiveness of probiotics in preventing necrotizing enterocolitis is not uniform and depends on the strain, the combination used, and the clinical context. The most consistent results correspond to combinations of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Further studies are needed to define the most appropriate formulations, doses, and administration times, especially in extremely premature infants.

KEYWORDS: necrotizing enterocolitis; premature infants; probiotics; *Lactobacillus*; *Bifidobacterium*; neonatal sepsis.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) representa una de las complicaciones gastrointestinales más temidas del periodo neonatal. Su frecuencia aumenta en sujetos prematuros y con muy bajo peso al nacer, en quienes confluyen inflamación intestinal descontrolada, disbiosis, isquemia relativa y una respuesta inmune inmadura[1]. La activación de receptores tipo Toll, como TLR4, en el epitelio intestinal inmaduro, junto con el estrés oxidativo, la hipoperfusión y la ausencia o administración insuficiente de leche humana, favorecen un entorno propicio para el daño mucoso, la necrosis y la translocación bacteriana[2]. Este cuadro se asocia con mortalidad elevada, resecciones intestinales extensas y secuelas a largo plazo, además de una carga asistencial que incluye mayor estancia hospitalaria, reingresos y costos indirectos para las familias y los sistemas de salud[3].

En este escenario, la modulación del microbioma mediante probióticos ha generado interés sostenido. La hipótesis central plantea que la administración temprana de determinadas cepas favorece una colonización más equilibrada, con predominio de géneros comensales, refuerza la barrera epitelial y reduce la translocación bacteriana mediante la competencia por nichos y la producción de metabolitos protectores. Se propone, además, que los ácidos grasos de cadena corta, en especial el butirato, pueden mejorar la integridad de las uniones estrechas, modular las vías inflamatorias y enriquecer el ambiente metabólico de la mucosa[4]. Por consiguiente, ensayos

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

controlados, series antes–después y cohortes han explorado su utilidad, con resultados que varían según la cepa empleada, las combinaciones, la dosis, el momento de inicio y el tipo de alimentación predominante[5].

Por lo tanto, surge la necesidad de integrar la evidencia disponible, identificar condiciones de uso con mayor probabilidad de beneficio y precisar consideraciones sobre seguridad, calidad del producto y factibilidad de implementación en la práctica cotidiana de las (Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal) UCIN. Con base en lo anterior, se propuso sintetizar, desde una perspectiva narrativa y estructurada, la evidencia sobre el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrosante en sujetos prematuros, examinando la eficacia por cepa y combinaciones, la seguridad y las variables que condicionan el efecto.

Se efectuó un abordaje narrativo con una búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y la Cochrane Library. Se combinaron términos controlados y libres relacionados con la prematuridad y los probióticos, por ejemplo: *"premature infant", "very low birth weight", "necrotizing enterocolitis", "probiotic", "synbiotic", "Bifidobacterium", "Lactobacillus", "Saccharomyces boulardii"*. Se priorizaron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales con desenlaces clínicos pertinentes al tema central de la presente revisión, publicados entre 2015 y 2025: ECN estadio II o superior, mortalidad, sepsis tardía, tolerancia alimentaria, tiempo hasta la alimentación enteral completa, estancia y eventos adversos. Se excluyeron las comunicaciones sin datos, los estudios con muestras muy pequeñas y los trabajos sin resultados clínicos. La selección se realizó a partir de títulos y resúmenes, con verificación del texto completo. La extracción recogió país, diseño, tamaño muestral, edad gestacional, peso al nacer, tipo de alimentación, cepa o combinaciones, dosis, inicio, duración y desenlaces. La síntesis fue cualitativa, organizada por tipo de evidencia, con secciones por cepas y preparaciones, además de un apartado metaanalítico. Con el fin de contextualizar los hallazgos, se valoraron posibles modificadores del efecto, como el patrón de alimentación predominante, la incidencia basal de ECN en las unidades y las prácticas de uso de antibióticos. Los estudios seleccionados tras el proceso de búsqueda y elegibilidad se incorporaron explícitamente a la síntesis cualitativa. No se realizó metaanálisis propio. Cuando correspondió, se discutieron las divergencias entre los estudios y sus posibles explicaciones metodológicas o biológicas. En esta revisión se conservan los nombres bacterianos utilizados en los estudios originales para mantener correspondencia con las formulaciones evaluadas y las etiquetas comerciales reportadas. No obstante, se reconoce la reclasificación taxonómica de 2020 del antiguo género *Lactobacillus*: *Lactobacillus reuteri* corresponde actualmente a *Limosilactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus* a *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *L. casei* a *Lacticaseibacillus casei* y *L. plantarum* a *Lactiplantibacillus plantarum* [6]. Por tanto, los nombres tradicionales se interpretan como denominaciones históricas usadas en los ensayos revisados.

MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS

Como se resume en la **Figura 1**, los sujetos prematuros presentan una composición intestinal distinta a la de los nacidos a término [7–9]. En ellos se observa menor diversidad microbiana, predominio temprano de Proteobacteria y mayor abundancia relativa de géneros vinculados al entorno hospitalario, con menor representación de *Bifidobacterium* y de otros anaerobios beneficiosos. Esta configuración responde a una sucesión microbiana alterada que, durante las primeras semanas de vida, se caracteriza por el predominio de bacterias facultativas como *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Enterobacter*, en tanto que la adquisición de anaerobios estrictos, en especial *Bifidobacterium* y ciertos *Clostridia*,

	Recién nacidos	
	Préterminos	**A término**
Phylum	↑ **Proteobacteria** ↑ **Firmicutes** ↓ **Actinobacteria** ↓ **Bacteroidetes**	↑ **Actinobacteria** ↑ **Bacteroidetes** proporción más equilibrada de **Firmicutes** ↓ predominio de **Proteobacteria**
Género	↑ ***Enterococcus*** ↑ ***Staphylococcus*** ↑ ***Klebsiella / Enterobacteriaceae*** ↓ ***Bifidobacterium*** ↓ ***Lactobacillus***	↑ ***Bifidobacterium*** ↑ ***Bacteroides*** ↑ ***Lactobacillus*** menor predominio de géneros hospitalarios

En los prematuros suele observarse menor diversidad y mayor predominio temprano de Proteobacteria y Firmicutes, con abundancia relativa más alta de géneros facultativos y asociados al entorno hospitalario, como *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella/Enterobacteriaceae*. En los nacidos a término, la transición hacia una microbiota más madura ocurre antes, con mayor representación de Actinobacteria, en especial *Bifidobacterium*, y menor predominio de taxones potencialmente patógenos. Esta representación es conceptual y resume tendencias generales descritas en estudios comparativos; la composición exacta puede variar según edad gestacional, edad posnatal, tipo de alimentación, exposición a antibióticos y ambiente hospitalario [7,10].

Figura 1. Comparación esquemática de la composición del microbioma intestinal entre recién nacidos prematuros y nacidos a término durante las primeras semanas de vida.

ocurre de forma más tardía que en los recién nacidos a término[8,9]. Además, la diversidad alfa permanece baja durante meses, lo que reduce la estabilidad del ecosistema intestinal y favorece una mayor vulnerabilidad frente a la disbiosis[10].

Diversos factores modulan esta trayectoria de colonización. La exposición temprana a antibióticos retrasa la sucesión microbiana y favorece perfiles dominados por bacterias facultativas asociadas al ambiente hospitalario [11]. Sin embargo, en el caso de *Enterococcus*, la interpretación a nivel de género debe hacerse con cautela, ya que su abundancia relativa no permite distinguir entre especies con comportamiento biológico potencialmente diferente, como *E. faecalis* y *E. faecium* [12]. Por esta razón, su predominio no debe interpretarse de manera uniforme, sino como un posible reflejo de presión antibiótica y de exposición hospitalaria, sobre todo cuando no se dispone de identificación a nivel de especie [11,13]. A esto se suma que la leche materna favorece comunidades más beneficiosas, en tanto que la alimentación con fórmula y la exposición continua al medio hospitalario promueven taxones potencialmente patógenos[14].

En este contexto, los probióticos surgen como una estrategia destinada a modular de forma favorable la ecología intestinal del prematuro. En particular, las cepas de *Bifidobacterium* pueden acelerar la maduración comunitaria, desplazar patobiontes y favorecer la maduración inmunológica[15].

En este terreno biológico, la ECN surge de la confluencia de agresores y vulnerabilidades. La prematuridad extrema por debajo de 28 semanas condiciona una barrera mucosa incompleta, menor motilidad y respuestas inmunes desbalanceadas[16,17]. Además, la alimentación con fórmula carece de los componentes inmunomoduladores y de los oligosacáridos complejos de la leche humana y, en comparación con la leche de la propia madre, se asocia con un riesgo aproximadamente tres veces mayor de ECN (OR 2.99;

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

IC 95% 1.75–5.11) [18]. A su vez, la exposición antibiótica prolongada se asocia con disbiosis profunda, caída de la diversidad y sobrecrecimiento de Proteobacterias, con incremento del riesgo de ECN y de mortalidad [19]. Por otra parte, la hipoxia o la isquemia prenatal y perinatal lesionan la mucosa y alteran la perfusión, lo que abre la puerta a la translocación bacteriana o de componentes bacterianos, como el Lipopolisacárido (LPS), y a la inflamación sistémica, que caracterizan los cuadros más precoces[20].

En respuesta a estos determinantes, los probióticos actúan en tres nodos fisiopatológicos relacionados con la prematurez. Primero, fortalecen la barrera intestinal mediante maduración epitelial, mayor producción de mucina y refuerzo de las uniones estrechas, con la consiguiente reducción de la permeabilidad y de la translocación[15]. Además, la colonización por *Bifidobacterium* mejora el aprovechamiento de los oligosacáridos de la leche humana y favorece la integridad de la mucosa[21]. Segundo, modulan la inflamación al disminuir la expresión de mediadores como IL-6, IL-8 y TNF-α, lo que limita la activación desproporcionada de la respuesta innata[4].Tercero, optimizan el entorno metabólico al incrementar la producción de ácidos grasos de cadena corta, en especial acetato y butirato, que nutren a los colonocitos, promueven la homeostasis y dificultan la expansión de patógenos y de genes de resistencia, incluso tras cursos antibióticos. En conjunto, esta tríada proporciona una base coherente para entender por qué, en contextos bien definidos, la intervención probiótica puede reducir la susceptibilidad a ECN[11].

PROBIÓTICOS EN ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Evidencia observacional y clínica en neonatos prematuros

La evidencia clínica sugiere que las combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen reducciones consistentes de ECN en sujetos prematuros, con resultados adicionales en sepsis tardía y, en ocasiones, en mortalidad **(cuadro 1)**. En contraste, los resultados con productos monocepa varían entre centros y periodos, lo que apunta a determinantes relacionados con la cepa, la viabilidad del producto, el momento de inicio y el tipo de alimentación predominante.
Lacticaseibacillus rhamnosus GG, antes Lactobacillus rhamnosus GG (LGG). En una cohorte retrospectiva de sujetos con muy bajo peso al nacer, la introducción de LGG ATCC 53103 a partir de 2014 no se asoció con una reducción de la enterocolitis necrosante y, tras ajuste multivariable, se observó un mayor riesgo de ECN estadio IIA o superior (aOR 2.10; IC 95% 1.25–3.54) sin episodios de sepsis por *Lactobacillus* durante 5558 días-sujeto de suplementación [22]. En contraste, una serie antes-después con profilaxis combinada con LGG más lactoferrina informó un descenso de ECN del 3 al 1 %, con RR de 0.29, y un caso de sepsis por LGG en un extremo prematuro con patología abdominal [23]. Por su parte, un estudio retrospectivo que comparó periodos sin y con suplementación reportó una disminución de ECN ≥ II, sepsis tardía y mortalidad en <32 semanas al usar LGG o *L. acidophilus* + *L. bifidum*; el beneficio no alcanzó significación en ≤27 semanas [24]. Esta variabilidad entre estudios podría relacionarse con diferencias en la población incluida, el contexto asistencial y la forma de implementación. De manera particular, los episodios de sepsis atribuidos a LGG, aunque infrecuentes, se han descrito sobre todo en neonatos de extrema inmadurez o con lesión intestinal, situación en la que la alteración de la barrera mucosa, la translocación bacteriana y la manipulación del probiótico pueden contribuir a su aparición [25,26].

Limosilactobacillus reuteri, antes Lactobacillus reuteri. La evidencia directa con monocepa es limitada en la serie citada aquí. En un ensayo con simbiótico multicepa que incluyó *L. reuteri* junto con *L. rhamnosus* y *B. infantis*, la intervención

Cuadro 1. Evidencia observacional y clínicas sobre eficacia de probióticos en prevención de ECN en neonatos pretérminos

Autores (año)	Diseño / n	Cepa(s) / preparación	Ecn (principal)	Otros desenlaces	Seguridad
Korček y Straňák (2024)[33]	Cohorte, 228 vs 227	Multi: *Lactobacillus* spp + *Bifidobacterium* spp; Mono: *B. breve* BR03/B632	Sin diferencias (3.5% vs 2.6%)	Sin diferencias en sepsis o mortalidad	Sin EA graves
Mahboobi-pour et al. (2024)[27]	ECA, 118	Simbiótico PediLact®: LGG + *L. reuteri* + *B. infantis*	↓ ECN (RRa 0.22; NNT 5)	↓ intolerancia; ↑ ganancia ponderal	Sin EA graves
Que et al. (2021) [36]	Antes–después, 665	*Bifidobacterium* + *Lactobacillus* (diario)	4% vs 5% (p=0.35)	↓ infecciones totales; mayor descenso en ITU	Sin EA graves
Serce Pe-hlevan et al. (2020) [39]	ECA, 208	*Lactobacillus* + *Bifido-bacterium* + oligosacá-ridos + lactoferrina	ECN ≥ II: NS; ↓ ECN todos los estadios (1.9% vs 10.6%)	Sin cambios en sepsis o muerte	Sin EA graves
Robertson et al. (2020) [31]	Antes–des-pués 10 años, 469→513	*L. acidophilus* + *B. bifidum*; luego + *B. infantis*	↓ ECN 7.5%→3.1% (aSHR 0.44; p=0.014)	↓ sepsis tardía	Sin bacteriemias por *Lactobacillus /Bifidobacterium*
Kane et al. (2018) [22]	Cohorte, 640 VLBW	*L. rhamnosus* GG ATCC 53103	↑ riesgo ECN: aOR 2.10 (IC95% 1.25–3.54)	—	Sin bacteriemias por *Lactobacillus*
Meyer y Alexander (2017) [23]	Antes–después, NR	LGG + lactoferrina 100 mg/d	3%→1%; RR 0.29	—	1 sepsis por LGG en prematuro extremo
Güney-Varal et al. (2017) [34]	ECA, 110	*L. rhamnosus* + *L. ca-sei* + *L. plantarum* + *B. animalis* + FOS/GOS	↓ ECN	↓ mortalidad	Sin EA graves
Uberos et al. (2017) [24]	Antes–después, 261	LGG o *L. acidophilus* + *L. bifidum*	↓ ECN 11.3%→4.8%	↓ sepsis tardía; ↓ mortalidad (<32 sem)	Sin EA graves
Dongol et al. (2017) [28]	ECA, 72	*L. rhamnosus* 35	16.2% vs 28.6% (p=0.16)	—	Sin EA graves
Chowdhury (2016) [40]	ECA, 108	Probióticos orales (no especificado)	1.9% vs 11.5% (p=0.044)	—	Sin EA graves
Nandhini et al. (2016) [38]	ECA, 220	Simbiótico: *Lactobaci-llus* + *Bifidobacterium* + FOS	↓ ECN 7.4% vs 14.5%	Sin cambios en severidad, sepsis o mortalidad	Sin EA graves
Hays et al. (2016) [30]	ECA multicén-trico, 199	*B. lactis*; *B. longum*; combinación	Sin diferencias	Crecimiento y sepsis similares	Sin EA graves
Costeloe et al. (2016) [29]	ECA fase 3, 1310	*B. breve* BBG-001	Sin diferencias	Sin diferencias en sepsis o muerte	Sin EA asociados
Van Niekerk et al. (2015) [32]	ECA, 184	LGG + *B. infantis* (10^9 UFC/d)	↓ ECN total 3% vs 6% (p=0.029)	Resultados de menor severidad en expues-tos a VIH	Sin EA graves
Kanic et al. (2015) [35]	ECA, 80	*L. acidophilus* + *E. fae-cium* + *B. infantum*	—	↓ sepsis tardía: 16 vs 29 (p=0.006)	Sin EA graves
Dilli et al. (2015) [37]	ECA 4 brazos, 400	*B. lactis*; inulina; simbiótico	↓ ECN: 2% y 4% vs 12% y 18% (p<0.001)	—	Sin EA graves

ECN: enterocolitis necrosante. VLBW: very low birth weight (<1500 g). EG: edad gestacional. ECA: ensayo clínico aleatorizado. RR: riesgo relativo. RRa: riesgo relativo ajustado. OR: odds ratio. aOR: odds ratio ajustado. aSHR: sub-hazard ratio ajustado. IC95%: intervalo de confianza 95%. NS: no significativo. UFC: unidades formadoras de colonias. ITU: infección del tracto urinario. FOS/GOS: fructo-/galacto-oligosacáridos. EA: eventos adversos. NNT: número necesario a tratar. Nota taxonómica: algunas especies del antiguo género *Lactobacillus* fueron reclasificadas en 2020. En esta tabla se conservan los nombres usados en los estudios originales.

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

redujo de forma significativa la ECN en VLBW, mejorando, además, la tolerancia alimentaria y ganancia ponderal, sin eventos graves [27]. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con *L. rhamnosus* en Nepal mostró una tendencia a una menor ECN, sin alcanzar significación, y una mayor carga de factores de riesgo neonatales en el grupo probiótico [28].

*Bifidobacterium breve / B. infantis / B. bifidum (*monocepa y combinaciones simples*)*. En un ensayo multicéntrico, fase 3 con *B. breve* BBG-001, no se observaron diferencias en ECN, sepsis tardía ni mortalidad frente a placebo, y no se reportaron eventos adversos atribuibles al probiótico [29]. Un ensayo con *Bifidobacterium* spp. centrado en crecimiento posnatal, no halló diferencias en antropometría ni en composición corporal y tampoco en ECN o sepsis, con buen perfil de seguridad [30]. En cambio, la administración combinada diaria de *L. acidophilus* y *B. bifidum* y, posteriormente, un esquema triple con *B. longum* subsp. *infantis*, se asoció con reducción de ECN del 7.5% al 3.1% y menor sepsis tardía en una cohorte antes-después de 10 años, sin bacteriemias por *Lactobacillus/Bifidobacterium* [31]. Un ensayo en Sudáfrica que utilizó LGG + *B. infantis* mostró una menor incidencia total de ECN y resultados de menor severidad en los expuestos al VIH, sin diferencias por exposición materna global [32].

Combinaciones multicepa. La comparación directa entre formulaciones múltiples vs monocepa con *B. breve* BR03/B632 no mostró diferencias en ECN, sepsis ni mortalidad en <32 semanas, en un entorno con baja incidencia basal de ECN [33]. En una UCIN turca, un RCT con una mezcla de *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum* y *B. animalis,* junto con prebióticos, redujo la ECN ≥ II y la mortalidad, con menor mortalidad atribuida a la ECN y a la sepsis [34]. Un ensayo con combinación de *L. acidophilus*, *Enterococcus faecium* y *B. infantum* mostró menor sepsis tardía e infecciones globales, así como alta tolerancia [35]. En una cohorte retrospectiva en la que se introdujeron *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* de forma rutinaria, no se modificó la ECN ni su severidad, pero sí disminuyeron las infecciones totales, con una mayor reducción en las infecciones urinarias [36].

Simbióticos y adyuvantes. En un ECA multicéntrico, *B. lactis* redujo la ECN y, en su formulación simbiótica con inulina (900 mg), también se asoció con menor riesgo; en cambio, la inulina administrada sola no mostró efecto preventivo. No obstante, el estudio no especifica el origen botánico ni las características estructurales de la inulina utilizada, por lo que estos hallazgos deben interpretarse con cautela y circunscribirse a la formulación comercial evaluada (Maflor, Mamsel)[37]. Un ECA en India informó sobre una reducción a la mitad de ECN de todos los estadios con simbióticos, sin efecto en severidad, sepsis o mortalidad [38]. En otro ECA, la combinación de *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* con oligosacáridos y lactoferrina no cambió ECN ≥ II, sepsis tardía ni muerte, con un descenso solo en ECN de todos los estadios [39]. En paralelo, un ECA en Bangladesh con probióticos desde la primera alimentación mostró menor ECN, además de un avance más rápido a la vía oral plena y una menor estancia [40].

Evidencia metaanalítica en neonatos prematuros

La síntesis cuantitativa reciente apoya de forma consistente una reducción de ECN con probióticos en sujetos prematuros, con matices relevantes según cada cepa, combinación y contexto asistencial **(cuadro 2)**. Un metaanálisis en red que integró 51 ensayos aleatorizados y 11 661 participantes informó que la mayoría de las intervenciones probióticas reducen la ECN en estadio II o superior; además, *Lactobacillus*, la combinación *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Streptococcus* se asociaron con menor mortalidad frente al placebo. En el mismo trabajo, el ranking de eficacia situó a *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* +

Cuadro 2. Evidencia meta-analítica sobre eficacia de probióticos en prevención de ECN en neonatos pretérminos

Autores (año)	Tipo de síntesis	Estudios (n) / neonatos (n)	Ecn ≥ ii	Mortalidad	Sepsis / otros	Nota
Dai et al. (2025) [41]	Meta-análisis en Red de ECA	51 / 11,661	↓ con la mayoría de probióticos	↓ con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*+ *Lactobacillus* + *Streptococcus*	Sin efecto claro en sepsis; *Lactobacillus* acorta estancia y VO plena	Esquemas con *Enterococcus* figuran entre los más eficaces
Abdullahi et al. (2025) [48]	Meta-análisis de ECA (BBG001)	9 / 7,180	↓	↓ mortalidad/morbilidad	↓ sepsis; ↓ PVL e IVH; ↓ muerte por infección	Síntesis específica de BBG001
Han et al. (2025)[47]	Metaanálisis en paraguas	35 metaanálisis / NR	↓	↓	—	Resultados consistentes en múltiples revisiones
Wang (2023)[43]	Metaanálisis	70 / ~17,602	↓	↓ global y por ECN	—	Sin subgrupos por cepa
Liu et al. (2022)[44]	Metaanálisis	10 / 3,227	↓ ECN grave	↓	↓ intolerancia alimentaria	5 multicepa y 5 monocepa
Gao et al. (2021)[45]	Meta-análisis de ECA con *S. boulardii*	10 / 1,264	↓	NS	NS; ↓ intolerancia; ↓ días a VO plena y estancia	Alternativa con levadura
Beghetti et al. (2021)[46]	Meta-análisis en Red con subgrupos por dieta	51 / 10,664	↓	—	—	Mejor efecto con *L. acidophilus* LB; *B. lactis* Bb-12/ B94 útil con leche humana exclusiva y con fórmula
Sharif et al. (2020)[42]	Revisión Cochrane + metaanálisis	56 / 10,812	↓	↓	↓ infección tardía; NDI severo sin cambio	En ensayos de menor sesgo, mortalidad y sepsis no confirman efecto

ECN: enterocolitis necrosante. ECA: ensayo clínico aleatorizado. RR/OR: riesgo relativo / odds ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. MD/SMD: diferencia de medias / estandarizada. ESRR/ESOR: tamaño de efecto como RR/OR sintetizado. I^2: heterogeneidad. PVL: leucomalacia periventricular. IVH: hemorragia intraventricular. VO plena: alimentación enteral completa por vía oral. d: días. NR: no reportado. NS: no significativo. Nota taxonómica: algunas especies del antiguo género *Lactobacillus* fueron reclasificadas en 2020. En esta tabla se conservan los nombres usados en los estudios originales.

Enterococcus como la opción más efectiva para disminuir tanto la ECN como la mortalidad; *Lactobacillus* redujo los días de hospitalización y el tiempo hasta la alimentación enteral completa [41].

La revisión Cochrane agrupó 56 ensayos con 10 812 neonatos y observó una reducción de ECN (RR 0.54; IC 95% 0.45–0.65), así como descensos de la mortalidad (RR 0.76; IC 95% 0.65–0.89) y de la infección tardía (RR 0.89; IC 95% 0.82–0.97). No obstante, el análisis de sensibilidad restringido a ensayos con menor riesgo de sesgo no confirmó efectos en mortalidad ni en infección, y la certidumbre global se calificó entre baja y moderada, con asimetría de embudo compatible con sesgo de publicación[42].

Una actualización amplia con 70 estudios y más de 17 000 neonatos reportó reducciones de ECN (RR 0.436; IC 95% 0.357–0.531), mortalidad global (RR 0.651; IC 95% 0.506–0.836) y mortalidad relacionada con ECN (RR 0.639; IC 95% 0.423–0.966). No fue posible comparar por cepas por limitaciones de tamaño

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

muestral en subgrupos [43]. De forma concordante, otro metaanálisis con 10 estudios y 3 227 sujetos mostró una ECN grave menor (RR 0.66; IC 95% 0.50–0.87), una mortalidad menor (RR 0.81; IC 95% 0.70–0.94) y una intolerancia alimentaria menor (RR 0.78; IC 95% 0.67–0.90) [44]. Un metaanálisis específico de *Saccharomyces boulardii* encontró menos ECN (RR 0.56; IC 95% 0.36–0.89) y mejoras en tolerancia y duración de hospitalización, sin diferencias en sepsis ni mortalidad y sin eventos adversos notificados [45].

La red de evidencia también sugiere una interacción con el tipo de alimentación. En 51 ensayos y 10 664 lactantes, un metaanálisis en red con subgrupos por dieta informó que *Lactobacillus acidophilus* LB mostró el efecto más favorable sobre ECN en el análisis global; *Bifidobacterium lactis* Bb-12/B94 se asoció con menor riesgo tanto en alimentación con leche humana exclusiva como en esquemas que incluían fórmula, con mayor magnitud en el primer grupo [46].

En cuanto a formulaciones, un metaanálisis en paraguas que integró síntesis previas indicó una reducción de ECN y de mortalidad con probióticos, con resultados más consistentes para combinaciones multicepa tras modelos de efectos aleatorios y una evaluación metodológica mediante AMSTAR 2 [47]. Por su parte, un metaanálisis de ensayos aleatorizados que, según sus autores, evaluó la cepa BBG001 (identificada en dicho trabajo como *Bifidobacterium bifidum* G001, denominación que no coincide con la de *B. breve* BBG-001 evaluada en el ensayo PiPS) mostró resultados favorables, con menor riesgo de ECN estadio > II (OR 0.66; IC 95% 0.47–0.94), menor sepsis (OR 0.71; IC 95% 0.53–0.93) y menor mortalidad y morbilidad combinadas. Además, se documentaron descensos en leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y muertes atribuidas a infección, lo que sugeriría un posible efecto más allá del desenlace intestinal; no obstante, la inconsistencia en la identificación de la cepa y la heterogeneidad de los ensayos incluidos impiden atribuir con certeza estos resultados a una cepa específica, por lo que deben interpretarse con cautela[48].

PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS PRETÉRMINOS

La comparación transversal de los estudios por cepas y por preparaciones sugiere un patrón general: los esquemas multicepa que combinan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tienden a asociarse con menores tasas de ECN, con resultados adicionales en sepsis tardía y, en ocasiones, en mortalidad. En cambio, la evidencia con monocepas muestra resultados variables entre centros y periodos. Este contraste se observa con nitidez en la literatura sobre LGG. En una cohorte retrospectiva de pacientes con muy bajo peso, la introducción de LGG ATCC 53103 no redujo la ECN y, tras ajuste, se asoció con un mayor riesgo de ECN estadio IIA o superior, sin eventos de sepsis por *Lactobacillus* durante un amplio tiempo de exposición acumulada [22]. En otro escenario, un programa profiláctico que añadió lactoferrina a LGG informó un descenso de ECN del 3% al 1%, con un episodio de sepsis por LGG en un prematuro extremo con patología abdominal, lo que orienta a la precaución en sujetos con inmadurez extrema o intestino vulnerable [23]. Adicionalmente, un análisis antes–después que incorporó LGG o *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus bifidum* reportó una disminución de ECN ≥ II, sepsis tardía y mortalidad en menores de 32 semanas, sin alcanzar significación en ≤27 semanas, lo que sugiere un posible gradiente de efecto por edad gestacional [24].

La evidencia sobre *L. reuteri* es menos abundante en las formulaciones monocepa del conjunto aportado. Un ensayo con simbiótico multicepa que integró *L. reuteri* junto a *L. rhamnosus* y *Bifidobacterium infantis* mostró una reducción

de ECN en sujetos de muy bajo peso, una mejor tolerancia alimentaria y una mayor ganancia ponderal, sin eventos graves [27]. En contraste, un ensayo aleatorizado con *L. rhamnosus* realizado en Nepal mostró una tendencia a una menor ECN que no alcanzó significación estadística; además, el grupo probiótico presentó una mayor carga de factores de riesgo neonatales, lo que puede haber atenuado la diferencia [28].

En el grupo *Bifidobacterium breve* / *B. infantis* / *B. bifidum*, la heterogeneidad vuelve a ser evidente. El ensayo multicéntrico con *B. breve* BBG-001 no halló diferencias en ECN, sepsis tardía ni mortalidad frente al placebo, con un buen perfil de seguridad [29]. Un ECA orientado al crecimiento con *Bifidobacterium* spp. tampoco observó ventajas en antropometría, composición corporal, ECN o sepsis, manteniendo seguridad favorable [30]. En sentido opuesto, una cohorte antes–después de 10 años que introdujo *L. acidophilus* + *B. bifidum* y, más tarde, un esquema triple con *B. longum* subsp. *infantis*, registró disminución de ECN de 7.5% a 3.1% y menos sepsis tardía, sin bacteriemias atribuidas a *Lactobacillus/Bifidobacterium* [31]. Un ECA sudafricano que combinó LGG + *B. infantis* informó una menor incidencia total de ECN y resultados de menor severidad en los expuestos al VIH, sin diferencias globales por exposición materna, lo que introduce la posibilidad de una interacción entre la microbiota basal y la respuesta al probiótico [32].

Respecto de las combinaciones multicepa**,** no todas las comparaciones favorecen de manera uniforme a las mezclas. En un centro con baja incidencia basal de ECN, la evaluación directa de una formulación múltiple frente a monocepa con *B. breve* de las cepas BR03/B632 no mostró diferencias en ECN, sepsis ni mortalidad en menores de 32 semanas, lo que puede reflejar limitaciones de poder estadístico cuando el evento es infrecuente y el riesgo basal es pequeño [33]. Sin embargo, un ECA turco que utilizó *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum* y *B. animalis* con prebióticos registró menos ECN ≥ II y menor mortalidad, con reducción de las muertes vinculadas a ECN y a sepsis [34]. Un ECA con *L. acidophilus*, *Enterococcus faecium* y *B. infantum* observó una menor sepsis tardía y menos infecciones globales, además de una buena tolerancia [35]. Por su lado, una cohorte antes-después con introducción rutinaria de *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* no modificó la ECN ni su severidad, aunque sí disminuyó las infecciones totales, con mayor efecto en las infecciones urinarias, lo que sugiere beneficios clínicos más allá de la ECN en algunos contextos [36].

En relación con los simbióticos y adyuvantes, un ECA multicéntrico mostró que *Bifidobacterium lactis* reduce la ECN y que su combinación con inulina mantiene el beneficio, en tanto que la inulina aislada no lo reproduce, lo que respalda la contribución de la cepa viva [37]. Un ECA en India halló una reducción a la mitad de ECN en todos los estadios con simbióticos, sin cambios en la severidad, la sepsis ni la mortalidad, de modo que el beneficio podría concentrarse en formas menos avanzadas o depender del tamaño muestral [38]. En otro ECA, la combinación de *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* con oligosacáridos y lactoferrina no modificó ECN ≥ II, sepsis tardía ni muerte, con un descenso restringido a ECN en todos los estadios, por lo que la magnitud del efecto podría diluirse al focalizar en estadios altos [39]. Un ECA en Bangladesh con probióticos desde la primera alimentación informó menor ECN, avance más rápido a la vía oral plena y menor estancia, lo que subraya el potencial de iniciar temprano para favorecer colonización y tolerancia [40].

De esta forma, la evidencia disponible sobre la eficacia de los probióticos por cepas y preparaciones sugiere que los regímenes multicepa *Lactobacillus–Bifidobacterium* ofrecen ventajas en contextos de riesgo basal moderado o alto, con reducción de ECN y beneficios colaterales

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

en infecciones y, en ocasiones, en la mortalidad. No obstante, las monocepas exhiben resultados dispares: *B. breve* BBG-001 no mostró efecto en PiPS, mientras que *B. lactis* sí lo hizo en determinados entornos. Para LGG, la variabilidad entre centros se asocia con el uso concomitante de lactoferrina, el inicio temprano, la adherencia a protocolos y las características de la población; además, se han documentado reportes aislados de sepsis asociada a la cepa en los extremos de prematuridad, frente a múltiples series sin bacteriemias atribuibles, lo que conduce a protocolos estrictos de preparación, trazabilidad y farmacovigilancia [22–24,27,31,33–40].

La evidencia meta-analítica refuerza estas tendencias, aunque con ciertos matices. Un metaanálisis en red con 51 ECA encontró una reducción de ECN en estadio II o superior con la mayoría de las intervenciones probióticas y menor mortalidad con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Streptococcus*. El ranking situó a *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* + *Enterococcus* entre las opciones con mayor probabilidad de beneficio; además, *Lactobacillus* se asoció con estancias más cortas y acceso más rápido a la alimentación plena [41]. La revisión Cochrane sintetizó 56 ECA y observó menos ECN, con descensos de mortalidad e infección tardía, aunque los análisis restringidos a ensayos con menor riesgo de sesgo no confirmaron estos dos últimos hallazgos, lo que aconseja prudencia al generalizar los efectos fuera del desenlace de ECN [42]. Otro análisis meta-analítico con 70 estudios reportó reducciones de ECN, de la mortalidad global y de la mortalidad asociada a ECN, sin poder realizar comparaciones por cepa debido a limitaciones de tamaño en subgrupos [43]. De manera similar, un metaanálisis con 10 estudios y 3 227 sujetos encontró menor ECN grave, menor mortalidad y menos intolerancia alimentaria [44].

La evidencia específica sobre *Saccharomyces boulardii* mostró una reducción de la ECN y una mejor tolerancia alimentaria, sin diferencias en sepsis ni mortalidad, además de ausencia de eventos adversos reportados. Estos hallazgos amplían el espectro de opciones terapéuticas más allá de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, en especial cuando se consideran desenlaces nutricionales y de estancia hospitalaria [45]. Además, la evidencia sugiere que el tipo de alimentación modula el efecto de los probióticos. En este sentido, en el análisis global *Lactobacillus acidophilus* LB mostró el efecto más favorable, mientras que *Bifidobacterium lactis* Bb-12/B94 se asoció con menor riesgo en ambos tipos de alimentación, con una magnitud de beneficio mayor en lactantes alimentados exclusivamente con leche humana que en aquellos que recibían esquemas que incluían fórmula [46]. De manera complementaria, un metaanálisis informó de una reducción de ECN y de mortalidad, con mayor consistencia para formulaciones multicepa tras su evaluación con AMSTAR 2 [47]. Finalmente, un metaanálisis atribuido por sus autores a la cepa BBG001 reportó menor ECN estadio > II, menor sepsis y menor mortalidad y morbilidad combinadas, así como descensos en leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular, además de menos muertes por infección, lo que contrasta con los hallazgos clínicamente no significativos de otros ECAs, apuntando a la influencia del diseño, el contexto y la mezcla de poblaciones [29,48].

IMPLICACIONES PRÁCTICAS

La aplicación clínica de probióticos para la prevención de la ECN debe interpretarse dentro de un marco de decisión contextualizado, ya que el efecto observado puede variar según la cepa, la combinación utilizada, el patrón de alimentación, la dosis viable, el momento de inicio y las condiciones operativas de cada unidad. Los mecanismos de adhesión, producción de metabolitos y competencia por nichos difieren entre especies; por ello, las combinaciones con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y en algunos esquemas con *Enterococcus*, podrían favorecer

una colonización más estable y una mayor resistencia frente a microorganismos patógenos. A su vez, la leche humana parece potenciar este efecto, probablemente por el aporte de oligosacáridos que favorecen el crecimiento de *Bifidobacterium*. En este sentido, el inicio temprano y la disponibilidad real de unidades formadoras de colonias viables son aspectos relevantes para desplazar trayectorias disbióticas hacia perfiles más protectores.

La interpretación de los resultados también depende de la incidencia basal de ECN, la exposición a antibióticos, el diseño de los estudios y las prácticas locales de la UCIN. En unidades con tasas bajas de ECN, los beneficios pueden ser difíciles de demostrar, en especial cuando los estudios tienen tamaños muestrales modestos. Además, los regímenes antibióticos precoces, la manipulación del producto, la cadena de frío y la adherencia a protocolos pueden modificar la implantación efectiva del probiótico. Por otra parte, las cohortes antes-después pueden estar influidas por cambios simultáneos en la unidad, por lo que sus resultados deben leerse con cautela frente a ensayos clínicos aleatorizados. En consecuencia, la adopción de probióticos no debería basarse solo en la disponibilidad comercial del producto, sino en la evidencia específica de la formulación, la trazabilidad de la cepa y la capacidad institucional para vigilar resultados clínicos y eventos adversos.

Las recomendaciones de sociedades científicas refuerzan esta lectura prudente. El documento de posición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) plantea que, para reducir el riesgo de ECN, pueden considerarse *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, actualmente *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG, o la combinación de *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 y *Streptococcus thermophilus* TH-4, siempre que existan condiciones estrictas de seguridad, calidad del producto, trazabilidad de cepas y vigilancia clínica. Sin embargo, estas recomendaciones son débiles y se apoyan en evidencia de baja certeza, por lo que no deben asumirse como indicación universal. La misma sociedad no emite recomendación a favor ni en contra de *L. reuteri* DSM 17938, actualmente *Limosilactobacillus reuteri*, por evidencia insuficiente, y desaconseja *B. breve* BBG-001 por falta de eficacia [49]. En neonatos con peso menor de 1 000 g, edad gestacional menor de 28 semanas, patología intestinal activa o extrema vulnerabilidad clínica, la decisión debe individualizarse, ya que este grupo concentra inmadurez de barrera intestinal, menor reserva inmunológica y mayor exposición a procedimientos invasivos.

La calidad del probiótico constituye un punto decisivo desde el punto de vista clínico y bioético. La administración de microorganismos vivos en sujetos inmunológicamente vulnerables exige aplicar el principio de no maleficencia, especialmente porque en varios países estos productos se comercializan como suplementos alimenticios y no como medicamentos. Esta situación puede traducirse en variabilidad de los estándares de manufactura, control microbiológico, estabilidad, trazabilidad de cepas y verificación real de las unidades formadoras de colonias declaradas. La advertencia de la *Food and Drug Administration* sobre enfermedad invasiva en prematuros expuestos a probióticos refuerza la necesidad de evitar productos sin control farmacéutico documentado y de restringir su uso a preparaciones con identificación completa de cepas, certificado de análisis por lote, ausencia de contaminantes, estabilidad demostrada, cadena de frío verificable y protocolos escritos de almacenamiento, reconstitución, administración y farmacovigilancia [50].

Por tanto, las UCIN que decidan implementar probióticos deberían hacerlo mediante protocolos institucionales, con auditoría periódica de ECN, sepsis tardía, mortalidad, tolerancia alimentaria, estancia hospitalaria y eventos ad-

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

versos. En unidades con incidencia basal muy baja de ECN, la decisión puede considerar desenlaces adicionales, como la tolerancia enteral o la reducción de infecciones no relacionadas con ECN, siempre mediante seguimiento local. Además, la administración de probióticos plantea un dilema ético: se busca reducir ECN en una población de alto riesgo, pero se administran microorganismos vivos a sujetos con barrera intestinal e inmunidad inmaduras. Por ello, resulta recomendable incorporar un proceso explícito de información a padres o representantes, en el que se expliquen los beneficios potenciales, los riesgos infrecuentes de sepsis asociada a cepas probióticas, la incertidumbre sobre formulaciones, dosis y duración, así como las medidas institucionales de seguridad. La aceptación o rechazo de esta intervención debería quedar documentada conforme a la normativa local [51].

CONCLUSIÓN

La evidencia revisada indica que la efectividad de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrosante en prematuros depende de la cepa o combinación utilizada, así como del contexto clínico en el que se administran. Las señales más consistentes de beneficio corresponden a combinaciones multicepa con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, asociadas con menor ECN y, en algunos estudios, con mejor tolerancia alimentaria, menor sepsis tardía y menor estancia hospitalaria. En cambio, las formulaciones monocepa han mostrado resultados variables; *Bifidobacterium breve* BBG-001 no demostró efectividad consistente, mientras que *Bifidobacterium lactis* mostró beneficios en escenarios específicos. Debido a la heterogeneidad en dosis, duración, composición, tipo de alimentación y diseño de los estudios, no es posible generalizar la eficacia a todos los probióticos. Por ello, su implementación debe limitarse a formulaciones con mejor respaldo clínico y bajo condiciones estrictas de control de calidad y vigilancia, al tiempo que se requieren estudios adicionales para definir con mayor precisión las estrategias más efectivas en prematuros de distinto perfil de riesgo.

REFERENCIAS

1. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 2021;48(2):229-50. doi:10.1016/j.clp.2021.03.002 PubMed PMID: 34030811.
2. Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. Adv Exp Med Biol. 2019;1125:25-36. doi:10.1007/5584_2018_313 PubMed PMID: 30680646.
3. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. Semin Fetal Neonatal Med. 2022;27(3):101345. doi:10.1016/j.siny.2022.101345 PubMed PMID: 35550785; PubMed Central PMCID: PMC9006400.
4. Mercer EM, Arrieta MC. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? Gut Microbes. 2023;15(1):2201160. doi:10.1080/19490976.2023.2201160 PubMed PMID: 37122152; PubMed Central PMCID: PMC10153018.
5. De Bernardo G, Ziello C, Parisi G, Vecchione C, Fattorusso V, Spadarella S, et al. Clinical Picture, Diagnosis, Management of NEC, and Effects of Probiotics on its Prevention: A Narrative Review. Curr Pediatr Rev. 2025;21(2):104-10. doi:10.2174/0115733963317134240801113609 PubMed PMID: 39129157.
6. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. Int J Syst Evol Microbiol. 2020;70(4):2782-858. doi:10.1099/ijsem.0.004107 PubMed PMID: 32293557.
7. Dahl C, Stigum H, Valeur J, Iszatt N, Lenters V, Peddada S, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. Int J Epidemiol. 2018;47(5):1658-69. doi:10.1093/ije/dyy064
8. Zwittink RD, van Zoeren-Grobben D, Martin R, van Lingen RA, Groot Jebbink LJ, Boeren S, et al. Metaproteomics reveals functional differences in intestinal microbiota development of preterm infants. Mol Cell Proteomics MCP. 2017;16(9):1610-20. doi:10.1074/mcp.RA117.000102 PubMed PMID: 28684633; PubMed Central PMCID: PMC5587861.
9. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. Sci Rep. 2018;8(1):2453. doi:10.1038/s41598-018-20827-x PubMed PMID: 29410448; PubMed Central PMCID: PMC5802739.
10. Yang S, He J, Shi J, Xie L, Liu Y, Xiong Y, et al. Characteristics of intestinal microbiota in preterm infants and the effects of probiotic supplementation on the microbiota. Front Microbiol. 2024;15:1339422. doi:10.3389/fmicb.2024.1339422

PubMed PMID: 38516015; PubMed Central PMCID: PMC10956575.
11. Kiu R, Darby EM, Alcon-Giner C, Acuna-Gonzalez A, Camargo A, Lamberte LE, et al. Impact of early life antibiotic and probiotic treatment on gut microbiome and resistome of very-low-birth-weight preterm infants. Nat Commun. 2025;16(1):7569. doi:10.1038/s41467-025-62584-2 PubMed PMID: 40813371; PubMed Central PMCID: PMC12354744.
12. Jia Q, Yu X, Chang Y, You Y, Chen Z, Wang Y, et al. Dynamic Changes of the Gut Microbiota in Preterm Infants With Different Gestational Age. Front Microbiol. 2022;13:923273. doi:10.3389/fmicb.2022.923273 PubMed PMID: 35847070; PubMed Central PMCID: PMC9279133.
13. Iqbal F, Shenoy PA, Lewis LES, Siva N, Purkayastha J, Eshwara VK. Influence of perinatal antibiotic on neonatal gut microbiota: a prospective cohort study. BMC Pediatr. 2025;25(1):560. doi:10.1186/s12887-025-05907-y PubMed PMID: 40685344; PubMed Central PMCID: PMC12278547.
14. Aguilar-Lopez M, Dinsmoor AM, Ho TTB, Donovan SM. A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. Gut Microbes. 2021;13(1):1-33. doi:10.1080/19490976.2021.1884514 PubMed PMID: 33818293; PubMed Central PMCID: PMC8023245.
15. Samara J, Moossavi S, Alshaikh B, Ortega VA, Pettersen VK, Ferdous T, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants. Cell Host Microbe. 2022;30(5):696-711.e5. doi:10.1016/j.chom.2022.04.005 PubMed PMID: 35550672.
16. Kim SH, Son J, Park HK. Surgical necrotizing enterocolitis risk factors in extremely preterm infants: a Korean nationwide cohort study. Pediatr Res. 2025;97(5):1575-81. doi:10.1038/s41390-024-03519-3 PubMed PMID: 39181982; PubMed Central PMCID: PMC12119346.
17. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;23(6):374-9. doi:10.1016/j.siny.2018.07.005 PubMed PMID: 30115546; PubMed Central PMCID: PMC6269219.
18. Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's Own Milk Compared With Formula Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1):e2022057092D. doi:10.1542/peds.2022-057092D PubMed PMID: 35921674.
19. Raba AA, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotising enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2021;110(2):433-40. doi:10.1111/apa.15559 PubMed PMID: 32876963.
20. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2471. doi:10.3390/ijms24032471 PubMed PMID: 36768793; PubMed Central PMCID: PMC9917134.
21. Neumann CJ, Mahnert A, Kumpitsch C, Kiu R, Dalby MJ, Kujawska M, et al. Clinical NEC prevention practices drive different microbiome profiles and functional responses in the preterm intestine. Nat Commun. 2023;14(1):1349. doi:10.1038/s41467-023-36825-1 PubMed PMID: 36906612; PubMed Central PMCID: PMC10008552.
22. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of Lactobacillus rhamnosus GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr. 2018;195:73-79.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.055 PubMed PMID: 29402455; PubMed Central PMCID: PMC5869135.
23. Meyer MP, Alexander T. Reduction in necrotizing enterocolitis and improved outcomes in preterm infants following routine supplementation with Lactobacillus GG in combination with bovine lactoferrin. J Neonatal-Perinat Med. 2017;10(3):249-55. doi:10.3233/NPM-16130 PubMed PMID: 28854514.
24. Uberos J, Aguilera-Rodríguez E, Jerez-Calero A, Molina-Oya M, Molina-Carballo A, Narbona-López E. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. Br J Nutr. 2017;117(7):994-1000. doi:10.1017/S0007114517000769 PubMed PMID: 28443531.
25. Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol. 2017;41(1):41-51. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.017 PubMed PMID: 27836423; PubMed Central PMCID: PMC5334136.
26. Dani C, Coviello C C, Corsini I I, Arena F, Antonelli A, Rossolini GM. Lactobacillus Sepsis and Probiotic Therapy in Newborns: Two New Cases and Literature Review. AJP Rep. 2016;6(1):e25-29. doi:10.1055/s-0035-1566312 PubMed PMID: 26929865; PubMed Central PMCID: PMC4737628.
27. Mahboobipour AA, Bitaraf A, Mohammadi P, Khosravifar M, Babaei H, Shahidolahi A. Effects of synbiotics on necrotizing enterocolitis and full enteral feeding in very low birth weight infants: A double-blind, randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2024;103(37):e39647. doi:10.1097/MD.0000000000039647 PubMed PMID: 39287261; PubMed Central PMCID: PMC11404903.
28. Dongol Singh S S, Klobassa DS, Resch B, Urlesberger B, Shrestha RP. 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. 2017;15(60):319-23. PubMed PMID: 30580349.
29. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR, Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative Group. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2016;387(10019):649-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)01027-2 PubMed PMID: 26628328.
30. Hays S, Jacquot A, Gauthier H, Kempf C, Beissel A, Pidoux O, et al. Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2016;35(4):802-11. doi:10.1016/j.clnu.2015.06.006 PubMed PMID: 26220763.

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346

31. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, Maimouni H, Brown E, et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020;105(4):380-6. doi:10.1136/archdischild-2019-317346 PubMed PMID: 31666311; PubMed Central PMCID: PMC7363787.
32. Van Niekerk E, Nel DG, Blaauw R, Kirsten GF. Probiotics Reduce Necrotizing Enterocolitis Severity in HIV-exposed Premature Infants. J Trop Pediatr. 2015;61(3):155-64. doi:10.1093/tropej/fmv004 PubMed PMID: 25724213.
33. Korček P, Straňák Z. No differences were observed in the prevention of necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis among preterm infants who received either single-species or multi-species probiotics. Early Hum Dev. 2024;194:106054. doi:10.1016/j.earlhumdev.2024.106054 PubMed PMID: 38795665.
34. Güney-Varal İ, Köksal N, Özkan H, Bağcı O, Doğan P. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. Turk J Pediatr. 2017;59(1):13-9. doi:10.24953/turkjped.2017.01.003 PubMed PMID: 29168358.
35. Kanic Z, Micetic Turk D, Burja S, Kanic V, Dinevski D. Influence of a combination of probiotics on bacterial infections in very low birthweight newborns. Wien Klin Wochenschr. 2015;127 Suppl 5:S210-215. doi:10.1007/s00508-015-0845-0 PubMed PMID: 26373743.
36. Que J, Van Oerle R, Albersheim S, Panczuk J, Piper H. The effect of daily probiotics on the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. Can J Surg J Can Chir. 2021;64(6):E644-9. doi:10.1503/cjs.016920 PubMed PMID: 34853053; PubMed Central PMCID: PMC8648346.
37. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazıcı E, Beken S, Zenciroğlu A, et al. The propre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. J Pediatr. 2015;166(3):545-551.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.004 PubMed PMID: 25596096.
38. Nandhini LP, Biswal N, Adhisivam B, Mandal J, Bhat B V, Mathai B. Synbiotics for decreasing incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates - a randomized controlled trial. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2016;29(5):821-5. doi:10.3109/14767058.2015.1019854 PubMed PMID: 25754214.
39. Serce Pehlevan O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Synbiotics use for preventing sepsis and necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. Clin Exp Pediatr. 2020;63(6):226-31. doi:10.3345/cep.2019.00381 PubMed PMID: 32023397; PubMed Central PMCID: PMC7303425.
40. Chowdhury T, Ali MM, Hossain MM, Singh J, Yousuf ANM, Yasmin F, et al. Efficacy of Probiotics Versus Placebo in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Very Low Birth Weight Infants: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP. 2016;26(9):770-4. PubMed PMID: 27671183.
41. Dai Y, Yu Q, Zhang F, Ma K, Yan X, Chen W, et al. Effect of probiotics on necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pediatr. 2025;25(1):237. doi:10.1186/s12887-025-05469-z PubMed PMID: 40140789; PubMed Central PMCID: PMC11948853.
42. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub5 PubMed PMID: 33058137; PubMed Central PMCID: PMC8094746.
43. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023;102(8):e32932. doi:10.1097/MD.0000000000032932 PubMed PMID: 36827026; PubMed Central PMCID: PMC11309691.
44. Liu H, Wang B, Lu T, Pei Y. Safety and efficacy of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature and/or low-birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2022;11(2):249-59. doi:10.21037/tp-22-27 PubMed PMID: 35282017; PubMed Central PMCID: PMC8905096.
45. Gao X, Wang Y, Shi L, Feng W, Yi K. Effect and Safety of Saccharomyces boulardii for Neonatal Necrotizing Enterocolitis in Pre-term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Trop Pediatr. 2021;67(3):fmaa022. doi:10.1093/tropej/fmaa022 PubMed PMID: 32500137.
46. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. Nutrients. 2021;13(1):192. doi:10.3390/nu13010192 PubMed PMID: 33435456; PubMed Central PMCID: PMC7827781.
47. Han J, Ren Y, Zhang P, Fang C, Yang L, Zhou S, et al. The effectiveness of treatment with probiotics in preventing necrotizing enterocolitis and related mortality: results from an umbrella meta-analysis on meta-analyses of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):245. doi:10.1186/s12876-025-03788-0 PubMed PMID: 40217146; PubMed Central PMCID: PMC11987312.
48. Abdullahi AM, Zhao S, Xu Y. Efficacy of probiotic supplementation in preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2025;38(1):2485215. doi:10.1080/14767058.2025.2485215 PubMed PMID: 40204632.
49. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr.

2020;70(5):664-80. doi:10.1097/MPG.0000000000002655 PubMed PMID: 32332478.

50. Food and Drug Administration. Risk of Invasive Disease in Preterm Infants Given Probiotics Formulated to Contain Live Bacteria or Yeast. Silver Spring MD FDA [Internet]. 2024 [citado 4 de junio de 2026]. Disponible en: https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/risk-invasive-disease-preterm-infants-given-probiotics-formulated-contain-live-bacteria-or-yeast

51. Embleton ND, Berrington J, Clarke P, Deierl A, Luyt K, Sprucе M, et al. Probiotics for preterm infants and the recent FDA alert in the USA. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2024;109(6):e1. doi:10.1136/archdischild-2023-326580 PubMed PMID: 38123949.

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3346