

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Nutrición*

**BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA Y
PROBIÓTICOS EN BEBÉS PREMATUROS
PARA PREVENIR LA ENTEROCOLITIS
NECROTIZANTE, INFECCIONES
INTRAHOSPITALARIAS Y MORTALIDAD:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA COSTA
RICA, 2022.**

VIVIANA CAMBRONERO MOLINA

Mayo, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
AGRADECIMIENTOS	9
RESUMEN	9
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	14
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.1.1 Antecedentes internacionales del problema.....	15
1.1.2 Antecedentes nacionales del problema	20
1.1.3 Delimitación del problema.....	22
1.1.4 Justificación	22
1.2 REDACCION DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	24
1.3.1 Objetivo general.....	24
1.3.2 Objetivos específicos	24
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	24
1.4.1 Alcances de la investigación.....	24
1.4.2 Limitaciones de la investigación.....	25

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	26
2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	27
2.1.1. Leche materna.....	27
2.1.2. Fases de la leche materna.....	28
2.1.3. Componentes de la leche materna	30
2.1.4. Microbiota según el tipo de parto.	35
2.1.5. Probióticos	35
2.1.6. Edad gestacional (EG)	40
2.1.7. Enterocolitis necrotizante (ECN).....	42
2.1.8. Probióticos y enterocolitis necrotizante.....	49
2.1.9. Infecciones intrahospitalarias	50
2.1.10. Mortalidad neonatal	51
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	53
3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN	54
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	54
3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	54
3.3.1 Población	55
3.3.2 Muestra	55
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	56
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN.....	57

3.4.1 Validez del instrumento.....	57
3.4.2 Confiabilidad del instrumento	57
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	57
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	58
3.7 PLAN PILOTO.....	60
3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	60
3.8.1 Terminología, descriptores y palabras claves	61
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.....	62
3.10 ANALISIS DE LOS DATOS.....	63
CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	64
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	65
4.1.1 Principales características de los estudios seleccionados	65
4.1.2 Datos sociodemográficos de los estudios incluidos en la investigación.....	66
4.1.3. Características de la administración de la leche materna y probióticos	70
CAPÍTULO V. DISCUSION E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	75
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	76
5.1.1. Perfil sociodemográfico.....	76
5.1.2. Alimentación de los bebés	79
5.1.3. Probióticos utilizados.....	84

5.1.4 Tiempo de hospitalización.....	89
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	92
6.1 CONCLUSIONES	93
6.2 RECOMENDACIONES.....	96
BIBLIOGRAFÍA.....	97
ABREVIATURAS.....	111
ANEXOS	112
ANEXO 1. Bibliografía de los artículos seleccionados.....	113
ANEXO 2. Base de datos utilizada.....	115
ANEXO 3. Declaración jurada	116
ANEXO 4. Carta de aprobación de la tutora	117
ANEXO 5. Carta de aprobación de la lectora.....	118
ANEXO 6. Autorización de publicación.	119

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla N° 1. Países con las tasas más altas de nacimientos prematuros</i>	17
<i>Tabla N° 2. Porcentaje de nacimientos prematuros en América Latina y el Caribe</i>	18
<i>Tabla N° 3. Comparación ente el valor nutricional del calostro y la leche madura</i>	29
<i>Tabla N° 4. Cepas utilizadas en las patologías digestivas del paciente pediátrico</i>	38
<i>Tabla N° 5. Características que deben cumplir los probióticos para el consumo humano</i>	39
<i>Tabla N°6. Patologías más frecuentes en los prematuros</i>	41
<i>Tabla N° 7. Criterios modificados de estratificación de Bell para ECN en recién nacidos.</i>	44
<i>Tabla N° 8. Manejo nutricional post ECN.</i>	47
<i>Tabla N°9. Procedimiento en las diferentes etapas de la ECN</i>	48
<i>Tabla N°10. Causas de muerte neonatal</i>	52
<i>Tabla N°11. Criterios de inclusión y exclusión</i>	56
<i>Tabla N°12. Operalización de las variables</i>	58
<i>Tabla N° 13. Terminología y palabras claves utilizados en la búsqueda de artículos.</i>	61
<i>Tabla N° 14. Estudios encontrados según la base de datos y palabras clases usadas.</i>	62
<i>Tabla N° 15. Cantidad de estudios incluidos en la revisión sistemática</i>	63
<i>Tabla N° 16. Probióticos y dosis utilizadas en los estudios.</i>	71
<i>Tabla N°17. Muestra de los estudios y casos de ECN y sepsis</i>	72
<i>Tabla N°18. Tiempo de hospitalización y uso de antibióticos en los estudios.</i>	73
<i>Tabla N°19. Alimentación de los bebés en estudio</i>	74

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Diagrama de flujo del estudio según la metodología PRISMA.....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 2. Sexo de los bebés participantes en los estudios.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 3. Tipo de parto de los bebés en estudio.....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 4. Países donde se realizaron los estudios.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 5. Semanas de edad gestacional de los bebés en estudio.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 6. Promedio de peso al nacer de los bebés en estudio.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 7. Cantidad de muertes en los bebés en estudio.....</i>	<i>70</i>

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, por creer y confiar en mi desde el día en que se me ocurrió empezar este camino para convertirme en nutricionista, por estar siempre apoyándome. Gracias por todas las muestras de amor y empatía que me brindan siempre.

A mi tutora la Dra. Kathryn, por toda la paciencia y tiempo dedicado en ayudarme y corregirme de manera asertiva y profesional, para poder lograr un mejor trabajo.

A las profesoras Yaroslava Jirón y Carol Castillo, que me enseñaron tanto de los servicios de alimentos como de la química de éstos y me brindaron mucho más que sus conocimientos, una forma diferente de ver la nutrición.

Al profesor Antonio Fernández, por enseñarme sobre la ECN y prematuridad y despertar una gran curiosidad en mí.

A la Dra. Paola Ortiz, por enseñar con tanto amor y empatía, gracias por transmitir todo su conocimiento clínico y experiencia en mi formación.

A la profesora Ingrid Cerna por ayudarme a mejorar mi TFG con el proceso de lectura.

A mis amigos más cercanos que de alguna u otra manera siempre están apoyándome.

A mis bebés perrunos Rocky, Molly y Chiky, por quedarse conmigo todas las madrugadas mientras escribía y hacerme sentir acompañada.

A Ivannia, Diana y Yoily, que se convirtieron más que en mi mano derecha para todo lo relacionado con la u, en mis amigas. Por último, gracias a todos aquellos que de manera directa o indirecta fueron parte de mi formación y proceso.

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las principales patologías digestivas en bebés prematuros. Gracias a sus propiedades a nivel del sistema inmune, se ha investigado el uso de leche materna (LM) en conjunto con probióticos como profilaxis para la prevención de esta enfermedad. De igual manera, se ha comprobado su uso para la disminución del tiempo de hospitalización e ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), logrando evitar las infecciones intrahospitalarias y la reduciendo significativamente la mortalidad. **Objetivo general:** Determinar los beneficios del uso de la LM y probióticos en bebés prematuros en la prevención de la ECN, infecciones intrahospitalarias y mortalidad mediante una revisión sistemática en el año 2022. **Metodología:** Se realiza una revisión sistemática de acuerdo a la metodología PRISMA; ésta es de carácter cualitativo y de tipo correlacional. Se toman en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y de un total de 277 artículos encontrados, se seleccionan 9 para el análisis. **Resultados y discusión:** Los estudios seleccionados tienen grupos estudio (GE) conformados por bebés prematuros a los cuales se les brinda probióticos, y grupos control (GC), donde los prematuros no son intervenidos (placebo). El sexo femenino, el parto por cesárea, el peso al nacer <1500g y las semanas de edad gestacional (SEG) <28, son las características predominantes en ambos grupos. Por otra parte, la mortalidad, casos de ECN, sepsis y uso de antibióticos es mayor en el GC. Los probióticos más utilizados en los GE son de las cepas *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*, las cuales según diversos estudios son las más brindadas en pediatría para prevenir la ECN. La alimentación más utilizada en ambos grupos es la LM, que brinda inmunoprotección a los bebés gracias al contenido de inmunoglobulinas, factores de crecimiento, oligosacáridos y probióticos. **Conclusiones:** El uso de probióticos y LM es un factor protector contra el desarrollo de la ECN,

infecciones intrahospitalarias y mortalidad en bebés prematuros. Además, los dos juntos al funcionar como simbióticos, promueven la colonización por bacterias beneficiosas y estimulan la función del sistema inmune, evitando el crecimiento de patógenos. Los probióticos más eficaces en prevenir la ECN fueron *NBL*® (combinación de *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum* y *L. animalis*), *Morinaga Milk Industry Co*® (*B. breve* M-16V) y *Yakult LB*® (*L. casei* y *B. breve*), ya que en los bebés que los consumieron, no se detectaron casos de esta enfermedad. El más eficaz en prevenir las infecciones intrahospitalarias fue *Lcr Restituo*® (*L. rhamnosus*) y en la prevención de mortalidad *Protectis*®, *BioGaia*® (*L. reuteri*) y *Morinaga Milk Industry Co*® (*B. breve* M-16V) fueron los más eficaces. Por otra parte, los menos eficaces en la prevención de éstas tres fueron: *PROBIOTIC*® (*S. boulardii*, *Lactobacillus* y *B. longum*) en la ECN, *Infloran*® (*L. acidophilus* y *B. infantis*) en las infecciones intrahospitalarias y *Yakult*® (*L. casei* y *B. breve*) en mortalidad. **Palabras claves:** Prematuridad, leche materna, enterocolitis necrotizante, ECN, probióticos, infecciones intrahospitalarias, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the main digestive pathologies in premature infants. Thanks to its immune system properties, the use of human breast milk (HBM) together with probiotics has been investigated as a prophylaxis for the prevention of this disease. Likewise, its use has been proven to reduce hospitalization time and admission to the neonatal intensive care unit (NICU), thus avoiding intra-hospital infections and significantly reducing mortality. **Aim:** To determine the benefits of the use of human breast milk and probiotics on preterm infants in the prevention of necrotizing enterocolitis, intra-hospital infections and mortality, through a systematic review in 2022. **Methodology:** A systematic review was carried using the PRISMA methodology, of a qualitative nature and correlational type. For this propose, the inclusion and exclusion criteria were followed, and out of 277 articles, 9 were selected for the analysis. **Results and discussion:** The selected studies have study groups (SG) that are made up of preterm infants who are given probiotics, and control groups (CG), where the preterms are not intervened (placebo). Female sex, cesarean section, birth weight <1500g and gestational age below 28 weeks, are the predominant characteristics in both groups. On the other hand, mortality, cases of NEC, sepsis and antibiotic use are higher in the CG. The most used probiotics in the SG are *Lactobacillus* and/or *Bifidobacterium* which, according to several studies, are the most widely used in pediatrics to prevent NEC. The most used feeding is HBM which provides immunoprotection to infants, thanks to its immunoglobulins, growth factors, oligosaccharides and probiotics. **Conclusions:** The use of probiotics and HBM is a protective factor against the development of NEC, intra-infections and mortality. In addition, the two together, by functioning as symbiotics, promote colonization by beneficial bacteria and stimulate the function of the immune system, preventing the growth of pathogens. The most effective

probiotics in preventing NEC were *NBL*® (combination of *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum* and *L. animalis*), *Morinaga Milk Industry Co*® (*B. breve* M-16V) and *Yakult LB*® (*L. casei* and *B. breve*) since no cases of this disease were detected in the babies who consumed them. The most effective in preventing intra-hospital infections was *Lcr Restituo*® (*L. rhamnosus*) and in preventing mortality *Protectis*®, *BioGaia*® (*L. reuteri*) and *Morinaga Milk Industry Co*® (*B. breve* M-16V) were the most effective. On the other hand, the least effective in the prevention of these three were: *PROBIOTIC*® (*S. boulardii*, *Lactobacillus* and *B. longum*) in NEC, *Infloran*® (*L. acidophilus* and *B. infantis*) in intra-hospital infections and *Yakult*® (*L. casei* and *B. breve*) in mortality. **Key words:** Prematurity, human breast milk, necrotizing enterocolitis, NEC, probiotics, intra-hospital infections, mortality.

CAPÍTULO I
EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A continuación, se presentan los antecedentes nacionales e internacionales sobre la lactancia materna (LM), probióticos, prematuros, enterocolitis necrotizante (ECN), infecciones intrahospitalarias y mortalidad infantil. Posteriormente se delimita el problema y se justifica la investigación.

1.1.1 Antecedentes internacionales del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el inicio adecuado de la LM sea durante la primera hora de vida, ya que establece el vínculo madre-hijo, favorece la colonización de bacterias beneficiosas y prolonga el proceso de lactancia; sin embargo, la cantidad de bebés que tienen acceso al pecho durante este periodo es baja. Por ejemplo, en el Oeste y en el Sur de África, y en el Este de Asia, solo un 40% de los recién nacidos cuentan con dicho beneficio, mientras que en el Este y Sur de África el porcentaje de bebés que tienen acceso al pecho representa un 60%. (Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, 2016)

Morales et al (2022) comentan que en México solo un 47.7% de los niños empieza a mamar durante la primera hora de vida y resaltan: “la práctica de la lactancia materna puede impedir que cada año mueran aproximadamente 823,000 infantes”.

Por otra parte, Suárez y Solís (2021) añaden que el factor más importante en la protección de la ECN es la LM, especialmente en bebés prematuros y que se debe procurar la administración de LM antes que el uso de fórmula infantil; incluso se puede utilizar en su defecto leche donada, que, aunque esté pasteurizada y disminuye sus propiedades inmunitarias, es mejor que la fórmula artificial.

A esto, Guzmán y Ruiz (2012) añaden que los bebés alimentados con LM exclusiva presentan entre 6 a 10 veces menor riesgo de contraer ECN que los bebés alimentados con fórmula, dado que la leche de la madre contiene sustancias inmunoprotectoras como la inmunoglobulina A (IgA) y la interleucina 10 (IL 10).

En relación a la legislación internacional que se involucra en la LM, y que también se aplica en Costa Rica, se encuentran el “Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de Leche Materna”, y la “Convención sobre los Derechos del Niño”. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2021)

Por otro lado, Castillo et al (2019) comentan que los probióticos son mayormente consumidos en Asia, Australia y Europa del Este, sin embargo, cada día América va aumentando su consumo. Según datos del 2014, las ventas al por menor de alimentos con probióticos fueron de 10.8 billones de dólares.

Paredes et al (2020) agregan que los probióticos además se utilizan en la industria médica para el tratamiento o prevención de distintas enfermedades, ya que ayudan al desarrollo del sistema inmune. En pediatría son comúnmente administrados *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en niños con diarrea aguda; y además se utilizan en el tratamiento de la ECN en prematuros o niños con bajo peso al nacer, en enfermedades intestinales y en alergias o intolerancias alimentarias. Los autores agregan que no hay evidencia que respalde el uso de estos microorganismos en enfermedades o infecciones respiratorias y del tracto urinario.

Respecto a los bebés nacidos prematuramente, la OMS (2018) menciona que cada año nacen aproximadamente 15 millones de niños antes de la semana 37 de gestación, lo cual representa según 184 países estudiados, entre un 5% y un 18% de los nacimientos. La misma añade que las

complicaciones en los nacidos pretérmino son las que causan el mayor número de muertes en niños menores de 5 años. Además, informa que los continentes de África y Asia representan el 60% del total de estos nacimientos prematuros, mientras que, si se comparan estos porcentajes en países con ingresos bajos, representan un 12%, y en los que tienen los ingresos más altos es menor, con un 9% de estos casos.

A continuación, se muestran las tasas más altas de nacimientos prematuros a nivel mundial por cada 100 nacidos vivos, de acuerdo con la OMS (2018).

Tabla N° 1. Países con las tasas más altas de nacimientos prematuros por cada 100 nacidos vivos

País	Nacimientos prematuros por cada 100 nacidos vivos
Malawi	18.1
Comoras	16.7
Congo	16.7
Zimbabwe	16.6
Guinea Ecuatorial	16.5
Mozambique	16.4
Gabón	16.3
Pakistán	15.8
Indonesia	15.5
Mauritania	15.4

Fuente: OMS, 2018.

En América Latina y el Caribe, el mayor porcentaje de nacimientos prematuros (por cada 100 nacimientos) se da en Costa Rica, con un 13.6%. La lista de los demás países se presenta en la tabla a continuación:

Tabla N° 2. Porcentaje de nacimientos prematuros en América Latina y el Caribe

País	Porcentaje de nacimientos prematuros por cada 100 nacidos vivos
El Salvador	12.8%
Honduras	12.2%
Belice	10.4%
Uruguay	10.1%
Nicaragua	9.3%
Brasil	9.2%
Bolivia	9.0%
Colombia	8.8%
Panamá	8.1%
Venezuela	8.1%
Argentina	8.0%
Paraguay	7.8%
Guatemala	7.7%
Perú	7.3%
México	7.3%
Chile	7.1%
Cuba	6.4%
Ecuador	5.1%

Fuente: Mendoza et al 2016

Por otra parte, y de acuerdo con Soto, Gálvez y Torreblanca (2017), las bases de datos de Canadá y Estados Unidos muestran que la ECN tiene una prevalencia de aproximadamente un 7% en los recién nacidos que pesaron entre 500 y 1500 gramos al nacer. La mortalidad en éstos es de un 20-30% y se ve aumentada en aquellos bebés que requieren intervención quirúrgica.

Bonilla et al (2020) acotan que la incidencia de la ECN es de 1 a 4 casos por cada 1000 niños nacidos vivos y que en un 90% de los pacientes que presentan esta enfermedad, se comparten las características de ser prematuros y estar alimentados con fórmula infantil por vía enteral.

Además, Escalona (2018) agrega que entre un 25-40% de los bebés que presentan ECN evolucionan a casos más graves como peritonitis, coagulación intravascular, choque séptico o perforación intestinal.

Referente a las infecciones intrahospitalarias o nosocomiales (IN), se sabe que en algunos casos ocasionan un deterioro en la salud del paciente que puede llevarlo a la muerte. De acuerdo con Maguiña (2016), éstas son comunes en las unidades de cuidados intensivos (UCI), pabellones de cirugía y ortopedia, y en los de atención a enfermedades agudas. Se producen normalmente en los pacientes que están en el hospital por un periodo de tiempo prolongado. Dichas infecciones son causadas por diferentes microorganismos como parásitos, virus y bacterias que se transmiten entre pacientes, visitantes y personal de salud.

Pérez et al (2019) agregan que entre un 12 a un 40% de las personas hospitalizadas adquieren una IN y que incluso esas cifras podrían llegar hasta un 66% donde la neumonía nosocomial y la sepsis sistémica son las predominantes.

Además, Sampedro (2018) añade que los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) tienen un riesgo de presentar IN entre un 5 a un 30%. También menciona que un 26% de las causas de muerte en los niños neonatos se deben a infecciones severas adquiridas en los hospitales. En relación a las cifras de mortalidad infantil, la OMS (2020) refiere que para el año 2019 murieron 5.2 millones de bebés menores de 5 años, mientras

que en infantes de 1 a 4 años el número de muertes fue de 1.3 millones, en menores de 1 año fue de 1.5 millones y en menores de 28 días fue de 2.4 millones.

Con respecto a los países con mayor cifras de muertes en menores de 5 años, la OMS (2021) comenta que se encuentra en la cabeza Nigeria, seguido de India, Pakistán, República Democrática del Congo, Etiopía, China, Indonesia, República Unida de Tanzania, Angola y Bangladesh. Dichas muertes se dan debido a enfermedades infecciosas como la neumonía, la diarrea o el paludismo, en conjunto con otras causas como el nacimiento prematuro, traumas perinatales, asfixia y malformaciones congénitas. La misma además hace referencia a que éstas causas son prevenibles con una nutrición adecuada, uso de vacunas, acceso al agua potable, alimentos inocuos y servicios de salud con personal capacitado. (OMS, 2021)

1.1.2 Antecedentes nacionales del problema

De acuerdo con la UNICEF (2021), un 80% de los recién nacidos en Costa Rica son alimentados con LM materna desde el primer día de su nacimiento, pero solo el 27.6% continúa alimentándose exclusivamente hasta los 6 meses. La misma también menciona que en la Encuesta Nacional de Hogares realizada en el año 2010, se informa que solo un 4.74% de los menores encuestados no fue alimentado con el calostro, lo cual es un número relativamente bajo, pero siempre significativo si se toma en cuenta la importancia y valor nutricional de este alimento. (UNICEF, 2011)

Respecto a la leyes relacionadas con la LM, en nuestro país se encuentra el reglamento de Ley “N° 7430” denominada “Fomento de la Lactancia Materna”, además del “Código de la Niñez y Adolescencia” (N° 7739). De igual manera, se tienen normativas como la de las “Condiciones para las salas de lactancia materna en centros de trabajo”, la “Norma Nacional para Bancos y

Centros de Recolección de Leche Humana” y el permiso sanitario de funcionamiento de dichos bancos. Así mismo existen políticas como la “Política Pública de la Lactancia Materna” y la “Política Nacional de Salud”. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2021)

Con respecto a los nacimientos prematuros, Mendoza et al (2016) señalan que para el año 2010 entre los países de América Latina y el Caribe, Costa Rica presentó el porcentaje más grande de nacimientos prematuros con un 13.6% de nacimientos de este tipo por cada 100 nacidos.

Además, de acuerdo a un estudio realizado por Guier (2016) en el Hospital Nacional de Niños entre octubre del 2015 y marzo del 2016, sobre IN adquiridas en la UCIN y en niños con 72 horas o más de estar hospitalizados, se encontró que en 115 pacientes con sospecha de IN la incidencia fue de 36.5% en sepsis nosocomial, es decir de 7.2 pacientes presentaron esta infección por cada 1000 días de hospitalización.

El mismo refiere que según sexo, se encontraron más infecciones nosocomiales en las niñas (49.6%) que en los niños (47.8%); el 2.6% restante fue presentado en menores clasificados como ambiguos. De igual manera, el estudio presentó que la IN fue mayor en los recién nacidos pretérmino representando un 75.7% en este grupo y un 21.7% en los recién nacidos a término. (Guier, 2016)

Por otra parte, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) (2021) comenta que la tasa de mortalidad infantil (TMI) en Costa Rica para el I semestre del año 2021, fue de 8.09 muertes por cada mil niños nacidos, es decir nacieron 25 326 bebés, y murieron 205 de éstos. Además, agregan que las muertes en los primeros veintiocho días de nacidos representan el 77.6% de las muertes en niños menores de un año, con una tasa de defunción neonatal de 6.46 por cada 1000 nacidos. (INEC, 2021)

Los mismos acotan que las causas de estas defunciones se dan en un 36.1% por trastornos respiratorios y cardiovasculares específicos al periodo perinatal y un 16.5% por otros trastornos de este periodo. Con respecto a las provincias con mayor TMI, Cartago tiene la más alta (9.89/1000) y Heredia la más baja con 7.07 muertes por cada 1000 nacidos, así mismo la mortalidad infantil es mayor en niños. (INEC, 2021)

1.1.3 Delimitación del problema

Para llevar a cabo la investigación se utilizan las bases de datos de Scielo y PubMed con el fin de encontrar estudios científicos publicados entre el año 2010 y 2022, que hagan mención del uso de leche materna y probióticos como tratamiento preventivo para la ECN, infecciones intrahospitalarias y mortalidad en bebés prematuros. Se excluye de la revisión sistemática aquellos artículos científicos que hagan referencia el uso de animales o niños nacidos a término, así como artículos basados en revisiones sistemáticas o metaanálisis del tema y publicaciones en idioma diferente al inglés y español.

1.1.4 Justificación

James et al (2015) comentan que la ECN es una de las enfermedades más comunes en los bebés nacidos prematuramente, representando entre un 70-85% de los casos en niños que pesaron menos de 1500 gramos o nacieron antes de la semana 32 de embarazo, mientras que, en niños nacidos a término, las probabilidades de presentar esta enfermedad son del 10 al 25% de los casos; entre menos edad gestacional tiene un niño, hay mayor riesgo de presentar ECN.

Lo anterior, es causado por diversas circunstancias, pero lo más común es que ocurra debido a que el niño prematuro tiene inmadurez en funciones como: la motilidad intestinal (ésta aparece durante el segundo trimestre de gestación), la regulación de la circulación enteral (dado que se

prioriza el riesgo sanguíneo a corazón y cerebro sobre los intestinos), y en la función de la barrera intestinal, ya que sus componentes no están desarrollados por completo. Así mismo, otras causas podrían ser la colonización de bacterias patógenas, el uso de fórmulas infantiles o lesiones que afectan el riego de sangre y oxígeno a los intestinos. (Fustiñana, 2011)

Dada la importancia de la LM en los niños recién nacidos, y según recomendaciones de la OMS de darla durante la primera hora de vida del bebé, es que se decide investigar sobre cómo la administración de este alimento en conjunto con probióticos puede ayudar a la prevención de la ECN, las infecciones intrahospitalarias y la muerte en los bebés prematuros.

1.2 REDACCION DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se ha investigado en diversos artículos y estudios científicos que la ECN es de las principales patologías a nivel digestivo en los bebés nacidas pretérmino y representa un alta mortalidad, por esto el uso de LM y probióticos son los principales factores estudiados que ayudan a prevenir la misma, así como las infecciones intrahospitalarias y la mortalidad en éstos. Por dicha razón y dada la problemática que se presenta con esta enfermedad y sus consecuencias, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los beneficios de la leche materna y probióticos en bebés prematuros para prevenir la enterocolitis necrotizante, infecciones intrahospitalarias y mortalidad?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar los beneficios de la leche materna y probióticos en bebés prematuros en la prevención de la enterocolitis necrotizante, infecciones intrahospitalarias y mortalidad mediante una revisión sistemática en el año 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Identificar los aspectos sociodemográficos de los bebés prematuros a través de la evidencia científica a consultar.
2. Explicar por medio de la información obtenida en los artículos las características de la administración de la leche materna y probióticos en los bebés prematuros.
3. Describir la utilidad del consumo de probióticos y leche materna, de acuerdo a los artículos consultados en la revisión sistemática.
4. Comparar mediante la información obtenida, la eficacia de la administración de diferentes cepas de probióticos y leche materna para prevenir la ECN, infecciones hospitalarias y la mortalidad en prematuros.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

La presente investigación es una guía para futuras revisiones sistemáticas o meta-análisis de diferentes áreas de la salud como nutrición, medicina y enfermería. Lo anterior debido a que se presentan estudios aleatorios con población prematura, los cuales son intervenidos con

probióticos y LM en los grupos estudio y placebo en los controles, proporcionando datos sobre cómo el uso de esta intervención en dichos bebés se convierte en una alternativa eficaz para prevenir la ECN, la mortalidad y las infecciones intrahospitalarias.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Entre las principales limitaciones encontradas está que los estudios no indican por cuánto tiempo se dan los probióticos a los bebés de los grupos estudio, por lo que no se puede determinar el periodo que resultaría adecuado para dar los mismos a otros bebés que nacen prematuramente. Otra limitación importante, sería que al ser el uso de probióticos un tema aún en desarrollo, no se conoce ni la dosis exacta ni el/los tipo (s) de microorganismo (s) que se deba (n) brindar a los prematuros para poder prevenir la ECN, las infecciones intrahospitalarias y la muerte.

Por otro lado, no se encontraron estudios clínicos llevados a cabo en Costa Rica, por lo que hacer una comparación con otros países fue imposibilitado.

Así mismo, no se pudo utilizar el buscador Google Académico ya que, aunque tiene información científica veraz, no cuenta con los suficientes filtros para ser aplicados y tener información relevante y acorde a esta revisión sistemática.

Por último, muchos de los estudios llevados con a cabo con prematuros no eran gratuitos, por lo que tuvieron que ser excluidos de la revisión sistemática.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

En el siguiente capítulo, se muestran las diferentes definiciones y conceptos relacionados con el tema en estudio para la mejor comprensión del mismo y asociación de éstos con los resultados obtenidos posteriormente.

2.1.1 Leche materna (LM)

Según Morales (2016), la leche humana es un líquido fundamental producido por las madres para la alimentación de un niño o niña que ha nacido. Se forma en los alveolos mamarios y es llevada de los lóbulos a los pezones gracias a los conductos galactóforos. Además, para que secrete, se necesita la acción de la hormona prolactina, la cual es producida mediante el estímulo de la succión que hace el recién nacido, y la oxitocina que se encarga de su expulsión por medio de la contracción de las glándulas mamarias.

El amamantar brinda protección al bebé contra diferentes factores como infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal y enfermedades como diabetes, obesidad, asma, entre otros, ya que confiere los nutrientes necesarios para el adecuado desarrollo. Además, propicia la maduración del sistema inmunológico del bebé al contribuir a la formación de la microbiota de este y mejora el desarrollo cognitivo. (Le Doare et al 2018)

Parra (2021) acota que la composición de la LM es diversa y está en cambio constante, debido a diferentes factores tanto maternos (genes, estado de salud y dieta) como del bebé (peso al nacer y la edad gestacional).

2.1.2 Fases de la leche materna

La LM pasa por tres fases donde su composición nutricional va variando, a continuación, se describen las mismas.

2.1.2.1 Calostro

Morales et al (2022) comentan que es la leche producida de manera inicial, y tiene acción inmunoprotectora dado que contiene agentes como la IgA, lactoferrina, oligosacáridos y leucocitos. Además, está compuesta por el factor de crecimiento epidérmico y el factor estimulante de colonias, que son sustancias promotoras del crecimiento en niños. Con respecto a su composición nutricional, principalmente contiene proteínas del suero, vitaminas liposolubles como la A y E, minerales como sodio, potasio y zinc y en menor proporción grasa, caseína y lactosa.

Morales (2016) agrega que el calostro es de color amarillo, ya que tiene betacaroteno, y es espeso por su alta densidad. En los primeros días, sale en pequeñas cantidades, pero suficientes para las necesidades energéticas del niño, dado que su capacidad gástrica también es pequeña (alrededor de 6 a 12 ml). De acuerdo con el mismo, algunas de las propiedades de la ingesta del calostro son: “I. Posee bajos niveles de grasas y lactosa, rico en inmunoglobulinas especialmente IgA secretoria. II. Facilita el establecimiento de la flora bífida en el tracto digestivo y la expulsión de meconio. III. Contiene un factor de crecimiento esencial para el Lactobacilo Bífidos y es el primer medio de cultivo en la luz intestinal estéril del recién nacido (a). IV. Es rico en anticuerpos que pueden proteger contra bacterias y virus presentes en el canal del parto.”

2.1.2.2 Leche de transición

Esta leche es producida entre los primeros 7 a 10 días posparto, y contiene un cambio en su composición nutricional, ya que la cantidad de proteínas e inmunoglobulinas disminuye y por el contrario la cantidad de lactosa, grasas y calorías aumenta. (Morales et al 2022)

Morales (2016) comenta que el color de la leche de transición es un poco más blanco, debido a que tiene una concentración menor de vitaminas liposolubles y más grasas, lactosa y vitaminas hidrosolubles. En esta fase, la leche cambia constantemente hasta convertirse en leche madura.

2.1.2.3 Leche madura

Según Parra (2021) se denomina leche madura a la producida luego de la transición, y tiene una cantidad menor de proteínas y una mayor concentración de lactosa y grasa.

Ese contenido de lactosa es el que le da su color blanco y además le confiere un sabor dulce. Esta leche es producida a partir del primer mes de vida del niño y la cantidad es variable dependiendo de la madre, puede ser desde 800- 1000 ml diarios. Su componente principal es el agua, representando entre un 88-90% y dentro sus micronutrientes destacan las vitaminas hidrosolubles, el hierro, zinc, selenio, flúor, calcio y fósforo. (Morales, 2016)

A continuación, se representa mediante una tabla la diferencia entre el valor nutricional del calostro y la leche madura; no se incluye la leche de transición dado que su composición está en cambio constante.

Tabla N° 3. Comparación ente el valor nutricional del calostro y la leche madura

Cantidad en 100 ml	Calostro	Leche madura
Proteínas	2.3 g	0.9 g

Carbohidratos	5.5 g	7.0 g
Grasas	2.9 g	4.2 g
Kilocalorías	57 kcal	75 kcal
Hierro	45 mg	40 mg
Calcio	23 mg	28 mg
Sodio	48 mg	16 mg
Fósforo	14 mg	15 mg
Potasio	74 mg	58 mg
Vitamina A	141 mg	75 mg
Vitamina B1	1.9 mg	14 mg
Vitamina B2	30 mg	40mg
Ácido nicotínico	75 mg	160 mg
IgA	354 mg	142 mg

Fuente: Piedrasanta (2014). Calixto et al (2011)

2.1.3 Componentes de la leche materna

2.1.3.1 Carbohidratos

Son el componente principal de la LM. Y proporcionan energía en forma de azúcares como la lactosa y los oligosacáridos. (Andreas, Kampmann y Mehring, 2015)

2.1.3.1.1 Lactosa

Este disacárido compuesto por glucosa y galactosa es el mayor carbohidrato presente en la LM. Es necesario para la gran cantidad de energía que requiere el cerebro. (Andreas, Kampmann y Mehring, 2015)

2.1.3.1.2 Oligosacáridos

Collado et al (2018) comentan que los oligosacáridos (OLH) son carbohidratos de tipo complejo y se han descrito más de 200 tipos. Los mismos mencionan que la LM contiene entre 5 a 20 gramos de los mismos, pero dichas concentraciones van cambiando según la etapa de lactancia, en el calostro y leche de transición es donde hay más de esta sustancia.

Andreas, Kampmann y Mehring (2015) añaden que los OLH contienen entre 3 y 22 sacáridos por molécula y que los monosacáridos que forman dichos oligosacáridos son 5: L-fructosa, D-glucosa, N-acetilglucosamina, D-galactosa y ácido N-acetilneuramínico.

De acuerdo con Garwolńska et al (2018), los OLH representan un 20% del total de los carbohidratos de la LM y aunque no pueden ser digeridos por el intestino delgado de los bebés y no tienen un valor nutricional, son de gran beneficio. Los OLH sirven como fuente de alimento para la microbiota intestinal y además una pequeña parte es absorbida a nivel de plasma, por lo que contribuye en las funciones sistémicas. Así mismo, es posible que el ácido siálico (el cual contribuye al desarrollo cognitivo y cerebral) contenido en la LM sea transportado por los oligosacáridos desde el colon o intestinos hacia el cerebro, ya que la barrera hematocefálica está inmadura. La ingesta de oligosacáridos por cada vez que el bebé se alimenta de pecho va desde los 50 a los 150 mg.

Otros de sus beneficios son la protección contra los patógenos que causan diarrea infantil, como *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Salmonella fyris* y *Cambylobacter jejuni*, y la función de factor antiadherente contra diferentes tipos de virus y bacterias como *Streptococcus pneumonia*, VIH, *Haemophilus influenza* y *Listeria monocytogenes*. (Garwolńska et al 2018)

Collado et al (2018) comentan: “El perfil de OLH es determinado por el genotipo de la madre, y codificado por el gen de la fucosiltransferasa (...) además, se ha demostrado que la localización geográfica también impacta en el perfil de OLH”.

2.1.3.2 Proteínas

En la LM se encuentran alrededor de 400 proteínas las cuales son producidas en su mayoría por los lactocitos. Dichas proteínas se pueden dividir en grandes tres grupos: caseínas, del suero (α -lactoalbúmina, lactoferrina, lisozima, inmunoglobulinas y albumina del suero) y mucinas. Las dos primeras se clasifican de acuerdo a su solubilidad, ya que las del suero son solubles y las caseínas se encuentran en micelas suspendidas. Las mucinas por otra parte se encuentran en la membrana del glóbulo de grasa. (Andreas, Kampmann y Mehring, 2015)

2.1.3.3 Moléculas no proteicas que contienen nitrógeno

Éstas representan alrededor del 25% del total del nitrógeno que contiene la LM. Algunos ejemplos de dichas moléculas son: la creatina (que es necesaria para el desarrollo adecuado de la función neuronal), la carnitina (que tiene función metabólica en diversas funciones fisiológicas del neonato), los aminoácidos libres, los nucleótidos (que promueven la inmunidad en el niño, influyen la función y morfología del hígado e intestino, ayudan en la absorción de hierro, facilitan el metabolismo de las grasas y además son inductoras del sueño) y las poliaminas (que ayudan al desarrollo y crecimiento del intestino delgado y provienen de alergias alimentarias). (Garwolńska et al 2018)

2.1.3.4 Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas se presentan en diferentes cantidades dependiendo de la etapa de lactancia del niño. En el calostro, se encuentra una gran proporción (12 mg/ml) de la IgA y de IgG, que brindan protección inmunológica al propiciar la maduración del sistema inmune.

De igual manera la IgA protege de patógenos de la mucosa ya sea inmovilizándolos, previniendo que se adhieran a los tejidos epiteliales o neutralizando toxinas y factores virulentos. La LM además tiene anticuerpos de la IgA específicos contra *Vibrio cholerae*, *Cambylobacter*, *Shigella*, *Giardia lamblia* y otros patógenos que atacan las vías del tracto respiratorio como *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenza*. (Andreas, Kampmann y Mehring, 2015).

2.1.3.5 Lípidos

Están compuestos en un 99% de triglicéridos y brindan del 40-55% del total de energía de la leche. Se ha estudiado que son producidos en los glóbulos de grasa y en el retículo endoplasmático de la célula epitelial mamaria. Los ácidos grasos saturados se encargan de dar energía y tienen funciones a nivel metabólico y estructural mientras que los insaturados como el ácido docosaheptaenoico (DHA) y ácido araquidónico (AA) participan en el desarrollo cognitivo y en la agudeza visual. (Garwolńska et al 2018)

Por otra parte, el colesterol participa en el metabolismo de los ácidos biliares, esteroides y la vitamina D en el hígado, además es el componente principal de las células de las membranas y es importante para el desarrollo del sistema nervioso en los bebés. El alto contenido de este componente en la LM previene posteriormente la hipercolesterolemia en el bebé al propiciar el funcionamiento correcto del colesterol y su metabolismo. Otra de las moléculas grasas presentes son gangliósidos, se piensa que ayudan en el desarrollo cerebral y protección intestinal al inhibir

enterotoxinas como la *E. coli* y el *Vibrio cholera*, sin embargo, de acuerdo con los autores se necesitan más estudios. (Garwolńska et al 2018)

2.1.3.6 Microbiota de la leche materna

Durante la LM, diversos microorganismos son transferidos de la madre al bebé; son provenientes del mismo líquido, piel de la madre, ambiente, saliva y otros. En el primer mes de lactancia, existe una mayor diversidad de microorganismos en el calostro comparado con la LM de transición y LM madura. (Le Doare et al 2018)

González, Jiménez y Gutiérrez (2021) comentan que mediante la LM los bebés consumen gran cantidad de microorganismos dentro de los cuales se pueden resaltar diferentes tipos de bacterias, arqueas, virus, protozoos y hongos anaeróbicos. Los microorganismos presentes en este líquido que predominan son las bacterias ácido-lácticas como *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus fermentum* que son productoras de sustancias como acetato y lactato a partir del metabolismo de los carbohidratos y ayudan a disminuir la cantidad de microorganismos patógenos en el tracto gastrointestinal del bebé.

De igual manera se encuentran *Bifidobacterium spp*, *Bacteroides spp* y algunas de la clase *Clostridia*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Corynebacterium*, *Streptococcus spp*, *Weisella spp* y *Leuconostoc spp*. Según los mismos en diferentes estudios metagenómicos se observó que predominan los filos Firmicutes y Proteobacteria. (González, Jiménez y Gutiérrez, 2021)

Collado et al (2018) agregan que en otros estudios se han encontrado bacterias como *Blautia*, *Collinsella*, *Faecalibacterium*, *Coptococcus*, *Roseburia*, *Veilonella*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas*, *Bradyrhizobiaceae*, *Serratia* y *Pseudomonas*, además de hongos, organismos ligados a protozoos y virus.

2.1.4. Microbiota según el tipo de parto.

La vía de nacimiento está relacionada directamente con la microbiota de los recién nacidos; los bebés nacidos por cesárea (VC) tienen poca diversidad bacteriana y una menor cantidad de bifidobacterias que los nacidos vía vaginal (VG). Lo anterior ya que éstos últimos al pasar por el canal vaginal y la región perianal de la madre, tienen una cantidad mayor de *Firmicutes* y *Lactobacillus*. (Zamudio et al 2019)

Castañeda (2021) comenta que el modo de nacimiento también influye en la colonización de la microbiota intestinal en los primeros 3 meses de vida; en los bebés nacidos VG dicha colonización es precoz, mientras que en los nacidos VC se presentan mayor riesgo de disbiosis debido a la colonización tardía y de bacterias patógenas. Además, los bebés nacidos por este medio tienen más riesgo de desarrollar asma e infecciones intrahospitalarias ya que su sistema inmune está menos desarrollado.

En los bebés nacidos VG la microbiota está constituida por los microorganismos que están presentes en el intestino de su madre, mientras que los nacidos VC obtienen la mayor parte de sus microorganismos del medio hospitalario. Éste añade que hay menos cantidad de *Enterococcus* y *Klebsiella spp* y más *B. Fragilis* en los nacidos vía vaginal. Los autores mencionan que la ECN se asocia con una menor proporción de *Firmicutes* y una mayor de *Proteobacterias* y *Clostridium*. (Castañeda, 2021)

2.1.5 Probióticos

La OMS (2012) comenta los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del consumidor”. Entre éstos se

encuentran los lactobacilos, las bifidobacterias, además de levaduras y otras bacterias no patógenas. (Edo, 2016)

2.1.5.1 Bacterias ácido-lácticas (BAL)

Las BAL se encuentran principalmente en alimentos fermentados y son un grupo heterogéneo de bacterias gram positivas que producen ácido láctico a partir de carbohidratos. Las mismas son fermentadoras, no patógenas ni toxinogénicas y se pueden clasificar según los productos de sus metabolismo en homofermentativas y heterofermentativas. Las primeras solo producen ácido láctico y las segundas además de éste producen etanol, dióxido de carbono o ácido acético. (Sánchez y Tromps, 2014)

Dado que no son potencialmente patógenas, se les describe como microorganismos GRAS (Generally Recognized As Safe). Entre los más utilizados en la industria alimentaria se encuentran los géneros *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus* y la especie *S. thermophilus*. (Sánchez y Tromps, 2014)

2.1.5.1.1 Lactobacillus

Es un género de BAL compuesto por alrededor de 170 especies, se caracterizan por ser facultativamente anaeróbicas, gram positivas y no formadoras de esporas. Estas bacterias se pueden encontrar en la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) y la vagina. De igual manera, se usan en la industria alimentaria como probióticos y en la práctica clínica, las especies más comunes son: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. paracasei* y *L. lactis*. (Goldstein, Tyrrell y Citron, 2015)

2.1.5.2 Bifidobacterium

Las bifidobacterias son un género de bacterias anaeróbicas, gram positivas y no productoras de esporas. Este género engloba más de 50 especies de las cuales 10 se encuentran en los seres humanos en el tracto orogastrointestinal y la vagina, en los niños predominan las *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis* y *B. breve* mientras que en los adultos se encuentran en mayor cantidad la *B. adolescentis* y las *B. longum*. (Esaiassen et al 2017)

Estas bacterias tienen beneficios para la salud humana como la modulación del sistema inmune, la degradación de los carbohidratos provenientes de la alimentación, competencia con microorganismos patógenos, entre otras por eso son utilizadas al igual que los *Lactobacillus* en la industria médica y alimentaria como probióticos. Algunos ejemplos de este género de bacterias son las especies *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* y *B. lactis*. (Esaiassen et al 2017)

2.1.5.3 Levaduras

2.1.5.3.1 *Saccharomyces boulardii*

Es una levadura termorresistente; su temperatura óptima para el crecimiento es de 37°C. Fue aislada de la fruta conocida como lichi en 1923 por Henry Boulard. Su pared celular está compuesta de polisacáridos entre un 30 a 60% de los cuales la galactosa y manosa son los principales. Este microorganismo resiste al pH del TGI por lo que se adapta en el intestino delgado de los seres humanos donde la temperatura es ideal. Su efecto como probiótico se da debido a que produce fitasa y ácidos grasos de cadena corta (AGCc) que degradan quelatos y toxinas que producen diferentes agentes patógenos. (Lozada, 2021)

2.1.5.4 Probióticos y enfermedades

Álvarez et al (2013) acotan que el papel de la microbiota en la mucosa del intestino, juega un papel importante en el sistema inmune y que según el tipo de probiótico su acción es diferente ya que las cepas tienen distinta resistencia y capacidades de colonizar. Además, agrega que los probióticos han sido utilizados en diversas enfermedades pediátricas como la diarrea infecciosa, estreñimiento, enfermedad inflamatoria intestinal y otras relacionadas con el sistema digestivo. A continuación, se muestran las principales cepas utilizadas para dichas patologías, con evidencia de Grado 1a y 1b y según la guía práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos (2011).

Tabla N° 4. Cepas utilizadas en las patologías digestivas del paciente pediátrico

Indicación	Cepas
Tratamiento diarrea infecciosa aguda	<i>L. rhamnosus GG, S. boulardii</i>
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	<i>L. rhamnosus GG, S. boulardii, B. Lactis, S. thermophilus</i>
Trastornos intestinales funcionales	<i>L. rhamnosus GG, L. reuteri</i>
Prevención de enterocolitis necrotizante	<i>L. acidophilus, B. bifidum, B. infantis</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal	VSL #3

Fuente: Álvarez et al 2013

2.1.5.5 Probióticos y la industria alimentaria

Distintas cepas de probióticos son utilizadas en los alimentos que se consumen diariamente. En los lácteos principalmente se utilizan las bacterias ácido-lácticas como los *Lactobacillus spp.* De igual manera, los probióticos están presentes en productos fermentados como la kombucha, kéfir, y otros. (Castillo et al 2019)

2.1.4.5.1 Directrices para evaluar un probiótico para uso alimentario

De acuerdo con Castillo et al (2019), los probióticos pasan por diferentes criterios para ser seleccionados como idóneos para el consumo humano. Dentro de éstos están identificar el genotipo y fenotipo de microorganismo es decir su género, especie y cepa; también se debe clasificarlo taxonómicamente para poder incluir en esta su origen, fisiología de especie y hábitat.

Los mismos comentan que se hacen además análisis de adhesión para poder determinar la capacidad de colonizar que tiene la cepa y por ende la duración y efectividad que va a tener en el intestino del huésped. Dentro de estos análisis se destacan ensayos de auto-agregación, hidrofobicidad superficial y adhesión a las mucosas y células del intestino. (Castillo et al 2019)

Tabla N° 5. Características de seguridad, tecnológicas y funcionales que deben cumplir los probióticos para poder ser utilizados para el consumo humano.

Seguridad	Funcionales	Tecnológicas
Preferiblemente cepas de origen humano	Sobrevivir a las condiciones del TGI	Tener un número de cepas viables adecuado que genere el efecto beneficioso demostrado
Cepas aisladas en humanos sanos	Adherirse a las superficies epiteliales y persistir en el TGI	Resistencia a fagos
No patógenos ni tóxicos	Inmunoestimulación sin efecto proinflamatorio	Viabilidad durante el procesamiento
Sin genes trasmisibles de resistencia a antibióticos	Actividad antagonista contra patógenos Con propiedades anti mutagénicas y anti carcinogénicas	Estabilidad en el producto y el almacenamiento Tener respaldo científico con estudios de eficacia en seres humanos Sin sustancias de relleno o vehículo que afecten la viabilidad de la cepa

Fuente: Rondon et al (2015)

2.1.6 Edad gestacional (EG)

Se le conoce a la EG a las semanas que pasan desde el primer día del último periodo menstrual de la madre y el día que nace el bebé. La edad gestacional adecuada a la que un bebé debería nacer es a las 40 semanas de gestación. (Lattari, 2021)

Gómez, Danglot y Aceves (2012) acotan que según la EG los recién nacidos se pueden clasificar: en recién nacidos pretérmino/prematuros (RNP) a los nacidos entre las 28 a las 37 semanas de edad gestacional (SEG), recién nacido inmaduro (RNI) a los nacidos entre las 21 y 27 SEG, recién nacido a término (RNT) entre las 37 y 41 SEG y recién nacido posttérmino (RNPT) a los nacidos a las 42 o más SEG.

2.1.6.1 Prematuridad

La OMS (2018) indica que un bebé se considera prematuro cuando nace antes de la semana 37 de gestación, lo anterior supone un gran problema ya que se presentan diferentes problemáticas en estos bebés nacidos antes de tiempo.

2.1.6.1.1 Clasificación de la prematuridad

Montero et al (2019) comentan que la prematuridad puede ser clasificada de acuerdo a las semanas en las que nace el bebé; los prematuros límite son nacidos entre la semana 37 y 38, los prematuros moderados entre la 31 y 36, los prematuros extremos entre las 28 y 30 semanas y los prematuros muy extremos antes de la semana 28.

De igual forma, se pueden clasificar a los neonatos prematuros por peso en: bajo peso al nacer (BPN) cuando pesan menos de 2500 gramos, muy bajo peso al nacer (MBPN) cuando pesan <1500 gramos y peso extremadamente bajo (PEB) cuando el peso es < 1000 g. (Ticona, 2017)

2.1.6.1.2 Complicaciones relacionadas a la prematuridad

El nacer antes de tiempo representa un gran problema para el prematuro dado que la formación de sus órganos no se ha completado. Lo anterior ocasiona que se tenga una inmadurez en la función de los mismos y que por ende se vean afectados diferentes sistemas vitales como el inmune, respiratorio, cardiaco, cerebral y digestivo. (Baque, 2018)

En la siguiente tabla se muestran las patologías más comunes que sufren los bebés prematuros según el sistema que se ve afectado.

Tabla N°6. Patologías más frecuentes en los prematuros

Sistema afectado	Complicación
Respiratorio	Enfermedad de membrana hialina
	Apnea del prematuro
	Displasia broncopulmonar
Cardiovascular	Ductus arterioso persistente
	Hipotensión arterial
Infecioso	Sepsis
Cerebral	Hemorragia intracraneal
	Hidrocefalia posthemorrágica
	Leucomalacia periventricular
Metabólico	Acidosis metabólica
	Hipo o hiperglucemia
	Ictericia del prematuro
Digestivo	Dificultad para la nutrición
	ECN
Hematológico	Anemia del prematuro

Oftalmológico	Retinopatía del prematuro
Desarrollo	Restricción del crecimiento postnatal

Fuente: Baque, 2018.

2.1.7 Enterocolitis necrotizante (ECN)

Es la patología más común en los bebés nacidos prematuramente y ocurre normalmente entre la segunda y tercer semana de vida en aquellos niños que están siendo alimentados con fórmula artificial. Aproximadamente afecta a un 10% de los bebés que pesan menos de 1500 gramos y su mortalidad en éstos es del 50%. (Baque, 2018).

Escalona (2018) menciona que la ECN: “Se caracteriza por ser un proceso isquémico/necrótico en la mucosa de la pared intestinal, que progresa a un estado inflamatorio, acumulación de gas en la submucosa (neumatosis intestinal) y eventualmente, a una perforación del órgano”.

El mismo agrega que se ven afectadas diferentes secciones tanto del intestino delgado como el grueso, pero que es más común que se presente en el íleon terminal y el colon proximal. Además, acota, que se relaciona la ECN con la traslocación bacteriana, la alimentación enteral y la isquemia intestinal. (Escalona, 2018)

2.1.7.1 Etiología

Aún no están definidas concretamente las causas que propician la aparición de la ECN, sin embargo, se han visto características similares en los bebés que la presentan, a continuación, se describen las mismas.

2.1.7.1.1 Inmadurez de la mucosa intestinal

Dado que la capa de células epiteliales en el lumen intestinal está inmadura y sus componentes no se encuentran completamente desarrollados, en el bebé recién nacido es más probable que

haya traslocación bacteriana y que los antígenos provenientes de alimentos no procesados penetren en la luz intestinal activando las células inflamatorias. (Fustiñana, 2011)

Lo anterior, es ocasionado ya que hasta la semana 26 de EG se comienza a desarrollar la función de la barrera intestinal. Según Fustiñana (2011) la secreción de agua y el flujo de iones de cloro a través de la monocapa de enterocitos, no es eficiente en eliminar microorganismos patógenos. Así mismo, la mucina no barre ni remueve bacterias ya que el moco no se une las mismas ocasionando susceptibilidad a lesiones por bacterias patógenas y no patógenas.

2.1.7.1.2 Isquemia intestinal

Cuando un recién nacido pretérmino se encuentra en situaciones de estrés por hipoxia o hipotensión, la circulación intestinal se ve limitada. A esto se suma que existe un mecanismo llamado circuito de ahorro el cual, según Fustiñana (2011) consiste en la priorización de la perfusión al cerebro y corazón sobre la del intestino y riñones.

Además, al empezar precozmente la alimentación en estos bebés la demanda de oxígeno a nivel intestinal se ve aumentada y dado que en los prematuros hay inmadurez en la regulación del lecho vascular a nivel mesentérico y tienen una demanda metabólica aumentada; estas situaciones pueden llevar a que ocurra hipoxia tisular. (Fleitas, 2019)

2.1.7.1.3 Alimentación enteral

Fleitas (2019) comenta que cuando se inicia la alimentación enteral se proveen sustratos para la proliferación de bacterias luminales que pueden entrar en la pared intestinal dañada y producir hidrógeno el cual se acumula en dicha pared causando neumatosis intestinal. De igual manera agrega, que, aunque a las 24 semanas de EG el TGI se encuentre anatómicamente desarrollado

y con los productos enzimáticos en su mayoría presentes, la motilidad intestinal se encuentra limitada dado que es adecuada entre las semanas 32 y 34 de EG.

La misma añade que de igual manera se debe brindar la alimentación enteral preferiblemente con LM en el paciente prematuro para evitar la atrofia de los intestinos y favorecer la maduración de los mismos. Esta recomienda menos de 20 cc/kg/día antes de los primeros cuatro días de vida (alimentación temprana). (Fleitas, 2019)

2.1.7.2 Diagnóstico de la ECN

De acuerdo con Escalona (2018) para realizar el diagnóstico de la enfermedad se toman en cuenta signos clínicos y estudios físicos como radiología de abdomen, ecografía hepática y abdominal, entre otros. A continuación, se muestran los criterios para clasificar el grado de severidad de la ECN de acuerdo con diferentes factores.

Tabla N° 7. Criterios modificados de estratificación de Bell para ECN en recién nacidos.

Estadio	Clasificación del ECN	Signos sistémicos	Signos abdominales	Signos radiológicos
IA	Sospecha	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo	Retención gástrica, distensión abdominal, emesis, hemopositivo de heces	Dilatación normal o intestinal, íleo leve
IB	Sospecha	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo	Hemopositivo de heces	Dilatación normal o intestinal, íleo leve
IIA	Definitivo leve	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo	Hemopositivo de heces + sonidos intestinales ausentes, dolor definido con o sin celulitis abdominal	Dilatación normal o intestinal, íleo leve + ascitis

IIB	Definitivo moderado	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo + acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Hemopositivo de heces + sonidos intestinales ausentes, dolor definido con o sin celulitis abdominal o masa del cuadrante inferior derecho	Dilatación normal o intestinal, íleo leve + ascitis
IIIA	Definitivo avanzado con intestino intacto	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo + trombocitopenia + hipotensión, apnea grave, acidosis respiratoria, metabólica combinada, coagulación intravascular diseminada y neutropenia.	Hemopositivo de heces + sonidos intestinales ausentes, dolor definido con o sin celulitis abdominal o masa del cuadrante inferior derecho + signos de peritonitis, sensibilidad marcada y distensión abdominal	Dilatación normal o intestinal, íleo leve + ascitis
IIIB	Definitivo avanzado con intestino perforado	Inestabilidad de la temperatura, Apnea, Bradicardia y Letargo + trombocitopenia + hipotensión, apnea grave, acidosis respiratoria, metabólica combinada, coagulación intravascular diseminada y neutropenia.	Hemopositivo de heces + sonidos intestinales ausentes, dolor definido con o sin celulitis abdominal o masa del cuadrante inferior derecho + signos de peritonitis, sensibilidad marcada y distensión abdominal	Dilatación normal o intestinal, íleo leve + ascitis + neumoperitoneo

2.1.7.3 Tratamiento nutricional

Según Gasque (2015), cuando se sospecha que un paciente presenta ECN, se debe suspender por 2 días la alimentación enteral. Si el diagnóstico se confirma, se debe suspender entre 5 a 7 días y si se requiere cirugía entre 7-10 días. Por esto, la alimentación parenteral supone la herramienta necesaria para el paciente ya que ayuda a que el TGI se recupere y lo ayuda a nutrirse. El mismo añade que durante la fase inicial antes de la operación, los requerimientos energéticos se ven aumentados entre un 10 a un 15% por lo que se debe monitorear continuamente el balance de líquidos, aporte de nutrientes y electrolitos séricos, según la misma es recomendado utilizar por vía endovenosa AG omega-3 para ayudar con el proceso inflamatorio.

Con respecto a la alimentación en bebés que no necesitan intervención quirúrgica, se debe hacer la reinsertión de la misma por vía enteral de preferencia con LM o en su defecto fórmula para prematuros, con incrementos graduales de 10 a 35 ml/kg/día. En los que sí requieren esta intervención, se debe primeramente evaluar el tipo de procedimiento realizado, por ejemplo, en aquellos que no tuvieron una resección intestinal amplia y donde solo hubo anastomosis termino-terminal, se debe iniciar LM o fórmula para prematuros. En aquellos niños que tuvieron ayunos prolongado y resección intestinal, se debe iniciar con fórmulas semielementales lo mismo en aquellos con colestasis. Si el prematuro tiene síndrome de intestino corto por resección intestinal amplia, se debe iniciar la alimentación enteral con fórmulas semielementales y en caso de no ser tolerada se debe usar fórmula a base de aminoácidos. (Gasque, 2015)

A continuación, se muestra el manejo nutricional post ECN:

Tabla N° 8. Manejo nutricional post ECN.

Situación	Manejo nutricional
ECN estadio I y II	LM o fórmula para prematuros. Administrar en bolos cada 3 horas con un rango de aumento de 10 a 35 ml/kg/día
ENC severa o quirúrgica	LM o fórmula semi elemental (FSE) algunos casos fórmula a base de aminoácidos. Administrar por sonda orogástrica (SOG) con introducción gradual según tolerancia con un rango de aumento de 10 a 35 ml/kg/día. considerar adicional zinc, L- carnitina. Si la nutrición parenteral (NP) se prolonga evaluar la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano.
Síndrome de malabsorción	FSE o base de aminoácidos, SOG con introducción gradual de bolos según tolerancia con un rango de aumento de 10 a 35 ml/kg/día. Considerar agregar zinc, L-carnitina y vitamina A, C, D, calcio y hierro. Brindar reemplazo de líquidos y electrolitos basados en el volumen de las pérdidas gastrointestinales. Si la nutrición parenteral (NP) se prolonga evaluar la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano.
Colestasis	Alimentación enteral mínima lo más rápido posible con LM o FSE, administrada continuamente o en bolos con rango de aumento de 10-35 ml/kg/día. Disminuir el aporte de calcio, manganeso, elementos traza y vitamina A, C y D. Utilizar AG omega 3 en NPT, considerar emplear NPT cíclica.

Fuente: Gasque, 2015.

2.1.7.4 Tratamiento quirúrgico

De acuerdo con Fleitas (2019), el tratamiento quirúrgico se hace normalmente mediante laparotomía trasversa derecha paraumbilical o infraumbilical, o con laparoscopia. El mismo se basa en: eliminación del tejido necrótico o perforado, preservación del intestino, descompresión

y desfuncionalización, eliminación de pus, distritos, materia fecal y medición de la longitud del intestino remanente, para que el manejo nutricional postoperatorio sea adecuado, ya que la ECN ocasiona en muchos pacientes pediátricos síndrome de intestino corto.

2.1.7.5. Tratamiento médico

Depende de la severidad de la enfermedad, en los estadios I y II se hace descompresión del abdomen con SOG y se administran antibióticos de alto espectro vía parenteral, comúnmente ampicilina o vancomicina para combatir microorganismo gram positivos y tamicina o cefotaxima para los gram negativos. En el caso de que haya perforación intestinal, se da también metronidazol para microorganismo anaerobios. (Gasque, 2015)

A continuación, se muestra el procedimiento que se utiliza según las etapas en las que se presenta la ECN en los bebés prematuros:

Tabla N°9. Procedimiento en las diferentes etapas de la ECN

Situación	Procedimiento
Sospecha de ECN	Monitoreo radiológico abdominal, biometría hemática completa, plaquetas, prueba PCR cada 2 días. Toma de hemocultivo e iniciaron antibióticos por 3 días.
Estadio II	Monitoreo radiológico abdominal cada 12-24 horas, índice de sepsis cada 24 horas. Toma de hemocultivo e iniciar doble esquema de antibióticos VI (vía intravenosa) por 7-10 días.
Cirugía	Descompresión del abdomen con SOG y combinación de dos o tres antibióticos VI por 10-14 días además se debe brindar soporte respiratorio y vasopresor.

Fuente: Gasque, 2015.

2.1.8 Probióticos y enterocolitis necrotizante

González de Dios y González (2013) comentan en su revisión de artículos según la metodología de la medicina basada en evidencia (MBE), que dado lo investigado de la función de los probióticos como profilaxis para la ECN, se recomienda dar preferiblemente cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* combinadas en dosis de 3×10^9 UFC/día en una dosis única y en bebés con peso menor a 1000 gramos empezar con 1.5×10^8 UFC/día hasta alcanzar la alimentación vía enteral de 50 ml/kg/día. Además, mencionan que se debe iniciar con estas dosis en los primeros 7 días de vida y hasta las 35 semanas de edad o el alta y que no se deben dar en niños si tienen sepsis, ECN o asfixia perinatal.

López (2019), según las conclusiones obtenidas en su trabajo final de grado, también recomienda el uso de probióticos de diferentes cepas en prematuros de menos de 32 SEG para reducir la incidencia de ECN en los primeros días de vida y hasta las 34-36 semanas de edad corregida y suspender si se desarrolla ECN.

Por otra parte, Hernández, Coronel y Gil (2020) agregan que, de acuerdo con lo publicado en la Organización Mundial de Gastroenterología en el año 2011, el Infloran® (*B. bifidum* NCDO 1453, + *L. acidophilus* NCDO 1748) en dosis de 10^9 UFC de cada cepa dos veces al día, *L. acidophilus* + *B. infantis* en dosis de 10^8 UFC de cada uno dos veces al día y *B. infantis* + *B. bifidum* + *S. Thermophilus* en dosis de 10^9 UFC de cada uno 1 vez al día, pueden reducir el riesgo de contraer ECN en bebés prematuros.

Por otra parte, comentan que *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Bifidobacterium breve* BBG-001 son cepas que se ha demostrado no son efectivas para prevenir la ECN. (Hernández, Coronel y Gil, 2020)

2.1.9 Infecciones intrahospitalarias

Pérez et al (2019) definen como infecciones intrahospitalarias o nosocomiales a aquellas que se presentan debido a la flora intrahospitalaria y los cuidados que se brindan en el hospital, además agregan: “El término “nosocomial” proviene del griego *nosokomein* que significa ‘nosocomio’, que a su vez deriva de las palabras griegas *nosos* (enfermedad) y *komein* (cuidar), o sea, “donde se cuidan enfermos”.

2.1.9.1 Clasificación de las infecciones intrahospitalarias

Sampedro (2018) clasifica las infecciones neonatales en dos grupos, el primero hace referencia a las infecciones que se dan por medio de la madre es decir se transmiten vía intrauterina y se dan entre las primeras 72 horas de vida; el segundo son las de origen hospitalario, se da post parto y después de las 72 horas. De igual manera las infecciones se pueden clasificar según su tiempo de inicio en; de inicio muy temprano cuando se dañen las primeras 24 horas de vida, de inicio temprano cuando ocurren entre 24 horas de vida y 7 días y de inicio tardío después del octavo día de vida.

2.1.9.2 Factores de riesgo en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para presentar infecciones intrahospitalarias

Existen factores tanto intrínsecos como extrínsecos que propician la aparición de una infección intrahospitalaria en las UCIN. Entre los primeros, se pueden encontrar la inmadurez del sistema inmune del paciente, su poca EG, el pobre desarrollo de su microbiota endógena y enfermedades asociadas. Con respecto a los segundos, se mencionan a los procedimientos invasivos como cirugías, ventilación mecánica, colocación de catéteres, administración fluidos como de la

nutrición parenteral y transfusiones y factores del medio ambiente como la flora hospitalaria, equipo contaminado, etc. (Sampedro, 2018)

2.1.10. Mortalidad neonatal

De acuerdo con Blasco et al (2018), la mortalidad neonatal se puede definir como la muerte de un bebe entre los 0-27 días. Según los mismos, este tipo de muerte se divide en tres: mortalidad neonatal precoz, mortalidad neonatal tardía y mortalidad perinatal.

2.1.10.1 Mortalidad neonatal precoz

Es la muerte desde el nacimiento y hasta la primera semana de vida, es decir de los 0-6 días. Comúnmente ocurren el primer día por asfixia, malformaciones o malas maniobras al resucitar; las del día 2 al 6, suelen ser por falta de capacidad en las terapias de soporte. (Blasco et al 2018)

2.1.10.1.1 Mortalidad neonatal tardía

Es la que ocurre entre los 7 y 27 días comúnmente por condiciones de atención al infante o ambientales. (Blasco et al 2018)

2.1.10.1.2 Mortalidad perinatal

Son las muertes que ocurren en fetos de más de 28 SEG y pesan más de 1000 g o de neonatos que mueren en la primera semana de vida. (Blasco et al 2018)

2.1.10.2 Causas de muerte neonatal

Blasco et al (2018) comentan que la muerte de un recién nacido se da por tres causas: las perinatales que incluyen el crecimiento intrauterino retardado, complicaciones maternas,

síndrome de dificultad respiratoria, infecciones, hipoxia intrauterina y asfixia; las malformaciones congénitas y la muerte súbita.

Las causas de muerte de un bebé se clasifican para poder realizar reportes estadísticos. Según los autores la OMS las clasifica en 4: “causa directa de muerte (CDM): enfermedad o estado patológico que produjo la muerte directamente; causa intermedia de muerte (CIM): causas, antecedentes o estados morbosos que provocaron directamente la muerte; causa básica de muerte (CBM): enfermedad o lesión que inició la cadena de procesos patológicos que condujeron directamente a la muerte y causa contribuyente de muerte (CCM): otros estados patológicos significativos que contribuyeron a la muerte, pero no relacionados con la enfermedad o proceso morbo que la produjo”.(Blasco et al 2018)

Por otra parte, Noreña (2019) clasifica las causas de muerte en tres y se muestran en la siguiente tabla:

Tabla N°10. Causas de muerte neonatal

Tipo de causa	Ejemplos
Causas maternas	Consumo de drogas, edad, control prenatal
Causas fetales	Prematuridad, edad gestacional, peso al nacer
Causas neonatales	EMH, ECN, sepsis neonatal, hemorragia intracraneal, asfixia neonatal.

Fuente: Noreña, 2019

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

En la investigación realizada, se utiliza el enfoque cualitativo con la metodología PRISMA para poder obtener la información sobre los beneficios de complementar la LM con probióticos para lograr la prevención de la ECN, infecciones intrahospitalarias y la mortalidad de los prematuros. Para alcanzar lo anterior se buscan y analizan diferentes artículos científicos relacionados con dicho tema para luego discutirlos y analizar lo encontrado.

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), la investigación cualitativa está basada en la recolección de datos de forma no numérica y en la interpretación de estos. Los mismos mencionan que el proceso cualitativo consta de 9 fases: idea, planteamiento del problema, inmersión inicial en el campo, concepción del diseño del estudio, definición de la muestra inicial del estudio, recolección de datos, análisis de datos, interpretación de resultados y elaboración del reporte de resultados.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación llevada a cabo es de tipo correlacional, ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2014): “este tipo de estudios tiene como finalidad es conocer la relación o grado de asociación que exista entre dos o más conceptos, categorías o variables en una muestra o contexto en particular”.

3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

En este apartado se muestra la población de la investigación, así como los criterios de inclusión y exclusión, fuentes utilizadas para la recolección de información y el método por el cual se escogen los artículos para llevar a cabo la investigación.

3.3.1 Población

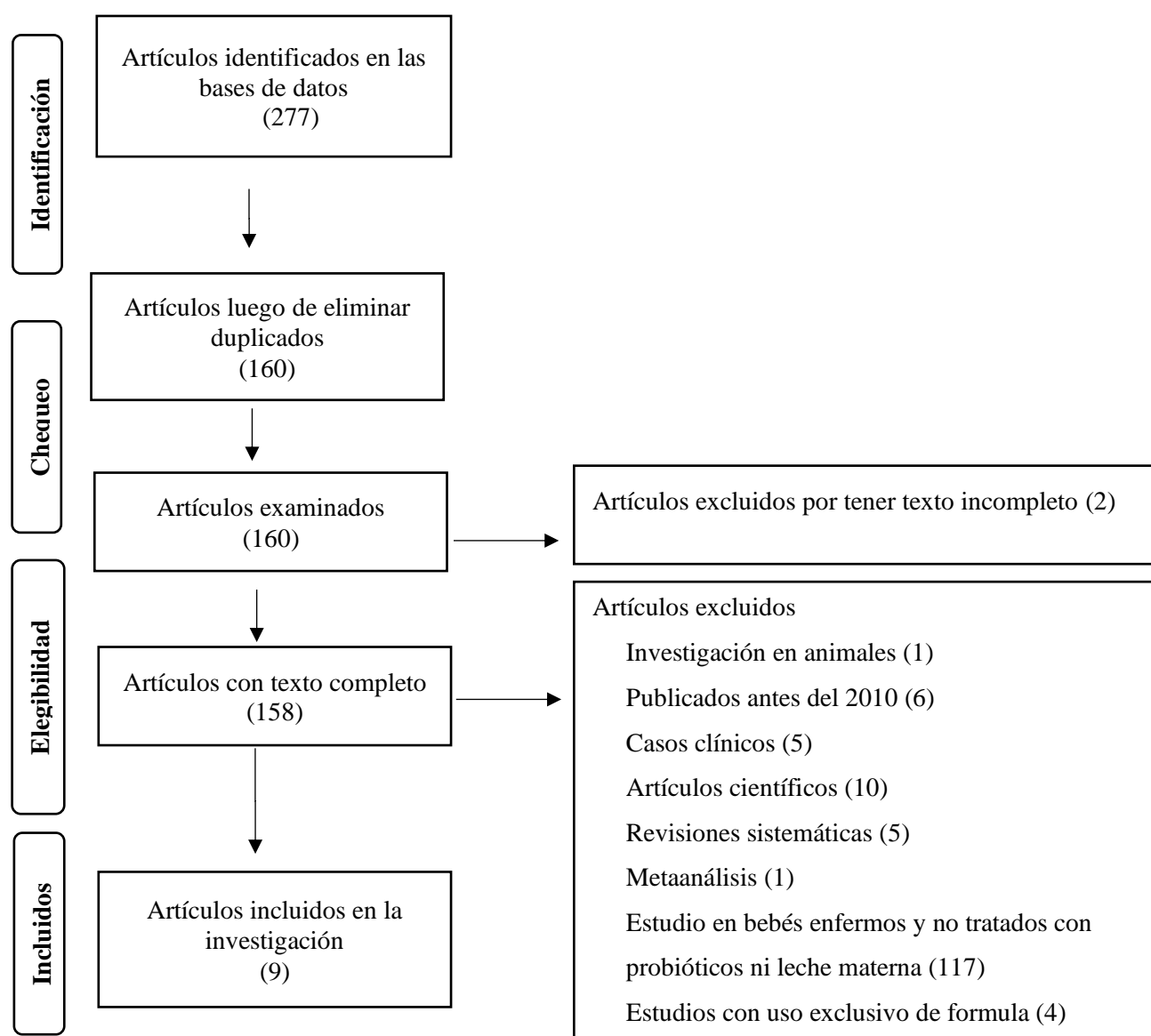
Se toma en cuenta para esta investigación 277 documentos científicos.

3.3.2 Muestra

De los 277 documentos evaluados, se seleccionaron 9 que representan estudios aleatorios.

Figura 1.

Diagrama de flujo del estudio según la metodología PRISMA



Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se muestran los criterios tanto de inclusión como exclusión que son utilizados para poder realizar la investigación.

Tabla N°11. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Estudios científicos en pacientes masculinos y femeninos nacidos pretérmino.	Estudios científicos basados en animales y niños nacidos a término.
Evidencia científica publicada y de texto completo entre los años 2010-2022.	Evidencia científica con metodología de revisión sistemática.
Información en español e inglés.	Estudios realizados pacientes con ECN.
Investigaciones en bebés prematuros que hayan utilizado probióticos como profilaxis para la ECN	Estudios realizados con metodología de tesis.
Investigaciones en bebés prematuros que hayan utilizado probióticos y LM como profilaxis para las infecciones nosocomiales.	Estudios realizados en niños enfermos.
Investigaciones en bebés prematuros que hayan utilizado probióticos y LM como profilaxis para la mortalidad infantil.	
Información encontrada en bases de datos como Scielo y PubMed.	

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

El instrumento utilizado para la recolección de información relacionada con el tema es una base de datos creada en Excel. En ésta se toman en cuenta los criterios de exclusión e inclusión para poder realizar posteriormente el filtrado y seleccionar los estudios clínicos con mayor relevancia, y que se apeguen a dichos criterios de inclusión.

3.4.1 Validez del instrumento

Para validar el instrumento se colocan en el Excel 10 artículos científicos y se procede a completar las casillas, sin embargo, se identifica que hacen falta casillas que son importantes para poder recolectar más información de los documentos (tipo de estudio, si tiene acceso al texto completo y palabras claves utilizadas en la búsqueda).

3.4.2 Confiabilidad del instrumento

Después de ser aplicado en 10 artículos científicos se obtiene la información relevante, pero con debilidades por lo que se procede a realizar modificaciones y se añaden las casillas “tipo de estudio”, “palabras claves” y si tiene acceso al “texto completo o no”.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se clasifica como no experimental, ya que no se pretende manipular ninguna de las variables establecidas sino más bien informar en base a éstas. Se estudian dichas variables en un periodo de tiempo determinado para poder analizarlas, en este caso se recolectan datos entre mayo y junio del año 2022 mediante una búsqueda en Scielo y PubMed de artículos científicos y demás, que tengan relación con el uso de LM y probióticos para prevenir la ECN, infecciones intrahospitalarias y la mortalidad en bebés prematuros.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación, se muestra la operacionalización de las variables de la investigación.

Tabla N°12. Operalización de las variables

Objetivo específico	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Identificar los aspectos sociodemográficos de los bebés prematuros a través de la evidencia científica a consultar.	Aspectos sociodemográficos	“Variables estadísticas con información asociada a una zona geográfica que permiten explicar las características sociodemográficas, socioeconómicas e inmobiliarias de los consumidores y/o empresas de dicha zona”. (Deyde, s.f)	Se mide con la identificación de las características sociodemográficas de la muestra (edad, sexo, país) de los estudios científicos utilizados.	Edad País Sexo	Semanas de edad gestacional Zona geográfica de la investigación. Femenino-masculino	Base de datos de Excel
Explicar por medio de la información obtenida en los artículos las características de la administración de la LM y probióticos en los bebés prematuros.	Manejo nutricional	“Incluye comprobar el estado nutricional de una persona y dar los alimentos o nutrientes apropiados para tratar afecciones (...)”. (NIH, sf)	Se mide con la identificación de la cantidad de LM administrada.	Cantidad	Onzas/mililitros totales en el día.	Base de datos de Excel

Objetivo específico	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Describir la utilidad del consumo de probióticos y leche materna de acuerdo a los artículos consultados en la revisión sistemática.	Utilidad de los probióticos	Microorganismos vivos que se utilizan para el buen funcionamiento digestivo en forma de suplemento alimentario. (NIH, s.f)	Se mide mediante la identificación de los beneficios de administrar probióticos como complemento de la leche materna.	Beneficios	Pronóstico de los bebés que consumieron probióticos y leche materna	Base de datos de Excel
Comparar mediante la información obtenida la eficacia de la administración de diferentes cepas de probióticos y leche materna para prevenir la ECN, infecciones intrahospitalarias y la mortalidad en prematuros	Eficacia de las diferentes cepas de probióticos	Grupo de microorganismos de la misma especie que comparten características. (Clinical info, s.f)	Se mide mediante la identificación de los aspectos relacionados con el consumo de cepas probióticas (género, especie, designación alfanumérica y dosis) por la muestra en los estudios científicos utilizados	Género Especie Designación alfanumérica Dosis	<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> , etc. <i>casei</i> , <i>rhamnosus</i> <i>cerevisiae</i> , etc. Lc-11 LR-32 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)	Base de datos de Excel

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.7 PLAN PILOTO

Para el plan piloto se buscan 10 estudios científicos que traten sobre el uso de LM y probióticos para prevenir la ECN, infecciones intrahospitalarias y mortalidad en prematuros. Para esto se extrae dicha cantidad de documentos científicos de Google Académico, PubMed y Scielo y se proceden a incluir en la base de datos realizada en Excel. Los datos recolectados proceden a llenar las casillas “fecha de búsqueda”, “año de publicación” y “base de datos”.

3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

La búsqueda de información se lleva a cabo durante el segundo cuatrimestre del año 2022 en bases de datos PubMed y Scielo debido a la facilidad de acceso y la cantidad de artículos e información que se recopila en ellos. Se deja de lado el buscador de Google Académico planteado en el plan piloto, ya que no se pueden emplear filtros que acorten la cantidad de resultados como “texto completo”, “estudio clínico”, solamente se puede aplicar el filtro por año e idioma lo que hace que la cantidad de documentos presentados sea muy grande.

Para la recolección de información se determinan diferentes palabras claves y terminologías tanto en inglés como en español para facilitar la obtención de información y ensayos relacionados con el tema investigado. En la hoja #1 se coloca el “plan piloto” utilizado, en la segunda hoja se realiza la “base de datos” donde los resultados de las búsquedas se colocan y se completa la información de las siguientes casillas: “título, fecha de búsqueda, año de publicación, buscador utilizado, tipo de documento y si tiene o no acceso al texto completo”. Lo anterior se hace con el fin de dejar por fuera los documentos que corresponden a revisión sistemática, tesis de grado, metaanálisis, ensayos con bebés no prematuros, libros electrónicos, artículos científicos además de los documentos publicados antes del año 2010.

En la hoja #3 “muestra” se colocan solo los estudios aleatorios que cumplen los criterios de inclusión, en esta tercera se rellenan las casillas anteriores y se le añaden las de: “país, objetivo, muestra, probióticos utilizados y resultados”.

Para encontrar los ensayos clínicos con la población prematura y artículos en general se emplean filtros en la base de datos correspondiente, los utilizados en PubMed fueron: rango de tiempo (año 2010-2022), tipo de artículo (estudio aleatorio y ensayo clínico) y disponibilidad del texto (texto completo gratis). En el caso de Scielo se filtra mediante: idioma (inglés y español) y rango de tiempo (2010-2022)

3.8.1 Terminología, descriptores y palabras claves

En la siguiente tabla se muestra la terminología utilizada para la búsqueda de los artículos científicos.

Tabla N° 13. Terminología, descriptores y palabras claves utilizados en la búsqueda sistemática de artículos.

Terminología, descriptores y palabras clave en español	Terminología, descriptores y palabras clave en inglés
Enterocolitis necrotizantes y prematuros	Necrotizing enterocolitis and preterm infants
Probióticos y prematuros	Probiotics and preterm infants
Uso profiláctico de probióticos en prematuros	Prophylactic use of probiotics in preterm infants
Probióticos y enterocolitis necrotizante	Necrotizing enterocolitis and probiotics
Intervención con probióticos en prematuros	Intervention with probiotics in preterm infants
Lactobacillus y enterocolitis necrotizante	Lactobacillus and necrotizing enterocolitis

Fuente: Elaboración propia, 2022.

A continuación, se muestra en la tabla #14 la cantidad de documentos obtenidos en las bases de datos de acuerdo a las palabras utilizadas para la búsqueda.

Tabla N° 14. Estudios encontrados según la base de datos y palabras claves usadas.

Palabras clave	PubMed	Scielo
Enterocolitis necrotizante y prematuros	0	0
Probióticos y prematuros	0	4
Uso profiláctico de probióticos en prematuros	0	0
Probióticos y enterocolitis necrotizante	0	3
Intervención con probióticos en prematuros	0	0
Lactobacillus y enterocolitis necrotizante	0	1
Necrotizing enterocolitis and preterm infants	120	25
Probiotics and preterm infants	43	4
Prophylactic use of probiotics in preterm infants	3	1
Necrotizing enterocolitis and probiotics	20	11
Intervention with probiotics in preterm infants	27	1
Lactobacillus and necrotizing enterocolitis	10	4
Total de artículos	277	

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Luego de recoger, seleccionar y filtrar la información obtenida, se obtienen 9 estudios aleatorios donde se usan los probióticos como profilaxis para la ECN, IN y mortalidad. Los ensayos filtrados cumplen con los datos de: texto completo, año de publicación entre 2010-2022, país, objetivo del estudio, probióticos utilizados, resultados obtenidos y muestra.

A continuación, se muestra la cantidad de estudios obtenidos según la base de datos.

Tabla N° 15. Cantidad de estudios incluidos en la revisión sistemática según la base de datos utilizada.

Base de Datos	Número de artículos
PubMed	7
Scielo	2
Total, de artículos	9

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.10 ANALISIS DE LOS DATOS

Después de organizar la información, se examina y analizan los resultados de los estudios para luego relacionarlos con la información obtenida en diferentes artículos científicos, tesis de grados, revisiones sistemáticas y otros con temas similares y poder comprender de mejor manera como los probióticos sirven de complemento a la LM para prevenir ECN, infecciones intrahospitalarias y mortalidad en bebés prematuros.

CAPÍTULO IV

PRESENTACION DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En el presente capítulo se muestran los 9 estudios que fueron seleccionados tras la revisión de 277 documentos científicos en dos bases de datos. De cada uno de los estudios elegidos se describen las características sociodemográficas y los resultados más importantes que ayudan a responder los objetivos planteados en el trabajo.

4.1.1 Principales características de los estudios seleccionados

Los estudios seleccionados para la investigación fueron publicados entre el año 2010 y 2021. De los 9 escogidos, 7 son en inglés y 2 en español; así mismo, 7 fueron encontrados en la base de datos PubMed y 2 en Scielo. Éstos son ensayos controlados y aleatorios donde se asignan dos grupos: el primero denominado grupo estudio es el que recibe la suplementación con probióticos y el otro; grupo control es el que recibe el placebo, es decir, no se le brindan los probióticos. Con respecto a la alimentación, a los bebés se les da principalmente leche de su propia madre, donada o en su defecto una combinación entre fórmula y LM. La misma fue principalmente vía enteral, sin embargo, en algunos casos fue necesario el uso de nutrición parenteral en bebés con intolerancia alimentaria o con peso muy bajo.

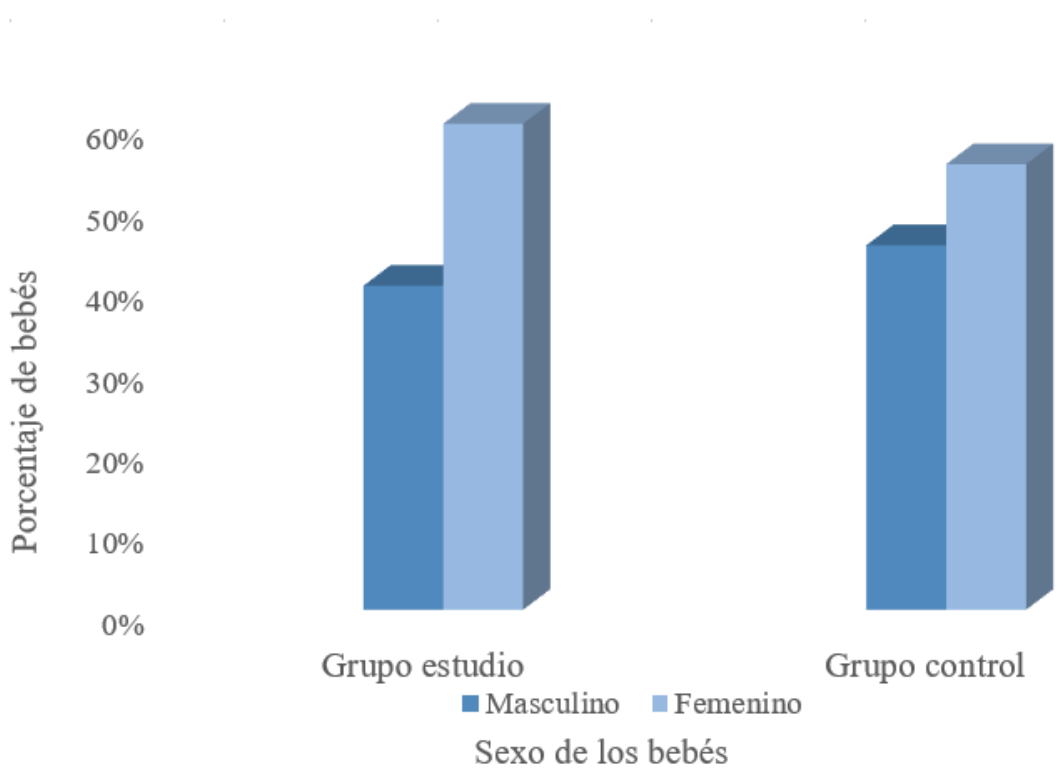
En todos los estudios se excluyen bebés con malformaciones congénitas o del TGI, prematuros con algún registro de intolerancia alimentaria o que hayan recibido probióticos con anterioridad, y bebés sin permiso de sus encargados. También en todos se detiene la administración de probióticos cuando los bebés presentaron síntomas de intolerancia alimentaria como distensión abdominal o vómitos y se vuelve a administrar con el cese de los síntomas.

4.1.2 Datos sociodemográficos de los estudios incluidos en la investigación

A continuación, se presentan los datos sobre el sexo, tipo de parto, país, edad gestacional promedio, peso al nacer promedio y muertes de los bebés que participan en los estudios realizados: grupo control y grupo estudio.

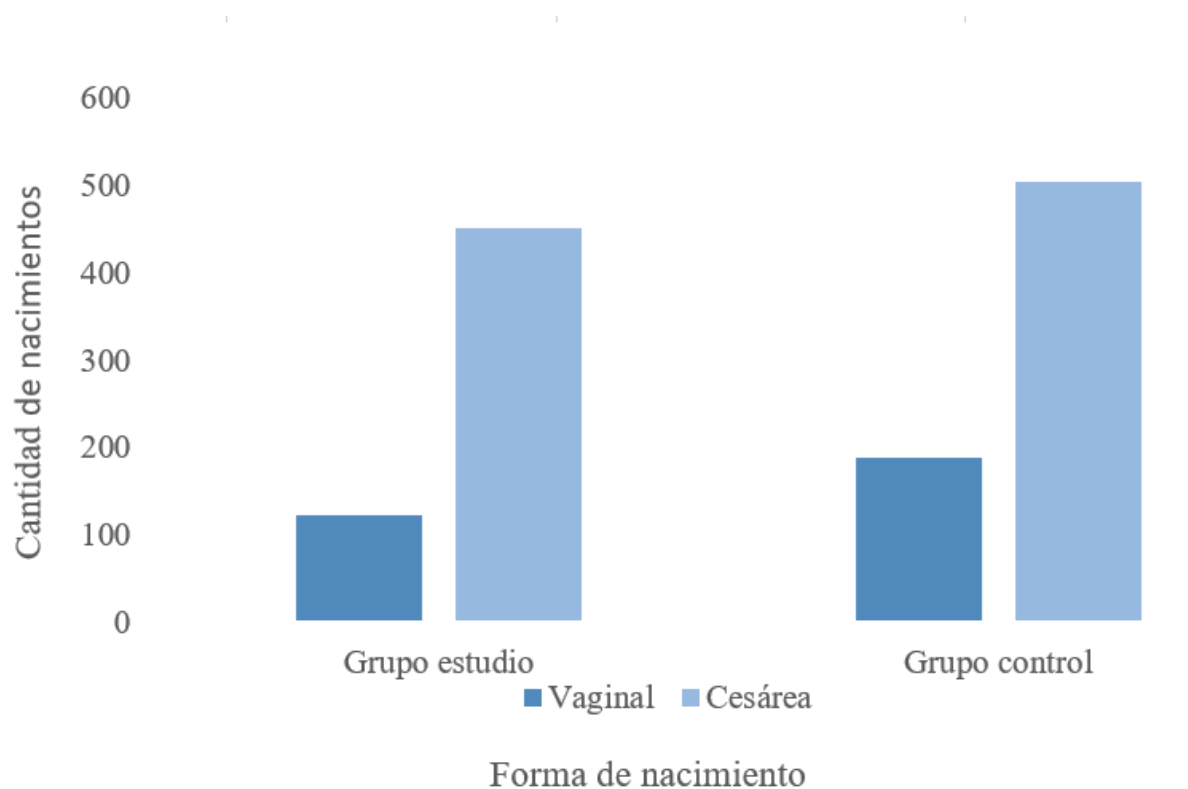
Figura 2

Sexo de los bebés participantes en los estudios



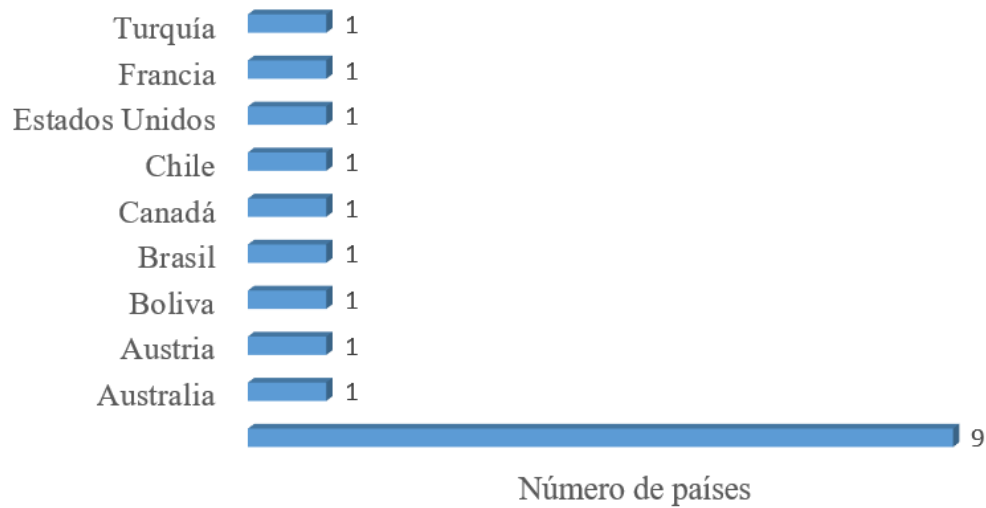
Fuente: Elaboración propia, 2022.

En la figura anterior se muestra que el sexo predominante es el femenino tanto en el grupo estudio como en control, con 60% de los bebés participantes en el primero (1143 niñas) y un 55% en el segundo (1022 niñas). En los datos mencionados, no se incluye el sexo de 68 bebés (34 del grupo estudio y 34 del grupo control) dado que 1 estudio no lo facilitó.

Figura 3*Forma de nacimiento de los bebés en estudio*

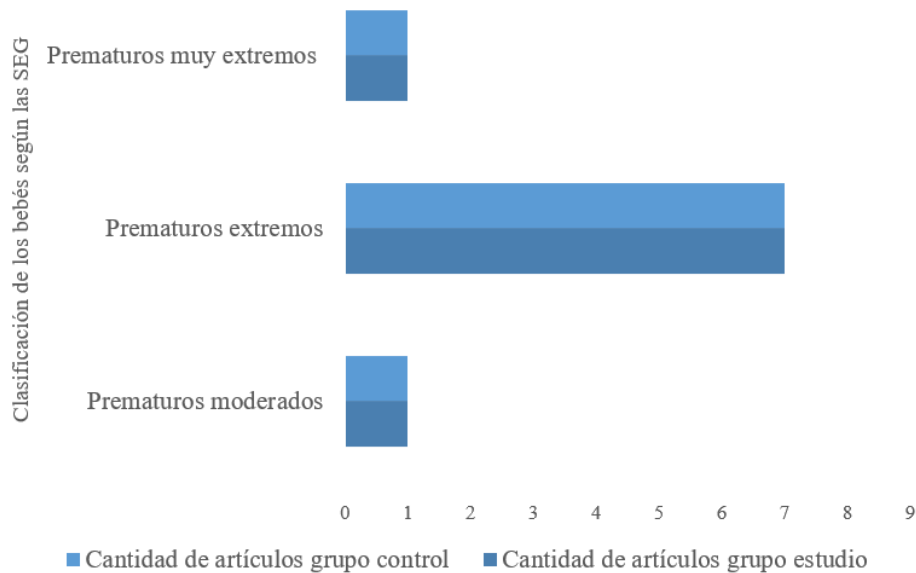
Fuente: Elaboración propia, 2022

En el gráfico anterior se representa la forma de nacimiento de los bebés. En el grupo estudio 79% son de los partos por cesárea (452, de un total de 575 nacimientos) y en el grupo control de un total de 693 nacidos, 505 son cesáreas (73%). En los datos anteriores no se incluye el tipo de parto de 2767 bebés (1068 del grupo estudio y 1699 del grupo control), esto dado que, en cinco artículos científicos con una población de 68, 1130, 772, 231 y 566 bebés, no se daba información sobre el parto.

Figura 4*Países donde se realizaron los estudios*

Fuente: Elaboración propia, 2022.

En la figura anterior se muestran los países donde se realizan los estudios científicos. Dado que los 9 se llevan a cabo en zonas geográficas diferentes, se representan con “1” por cada país.

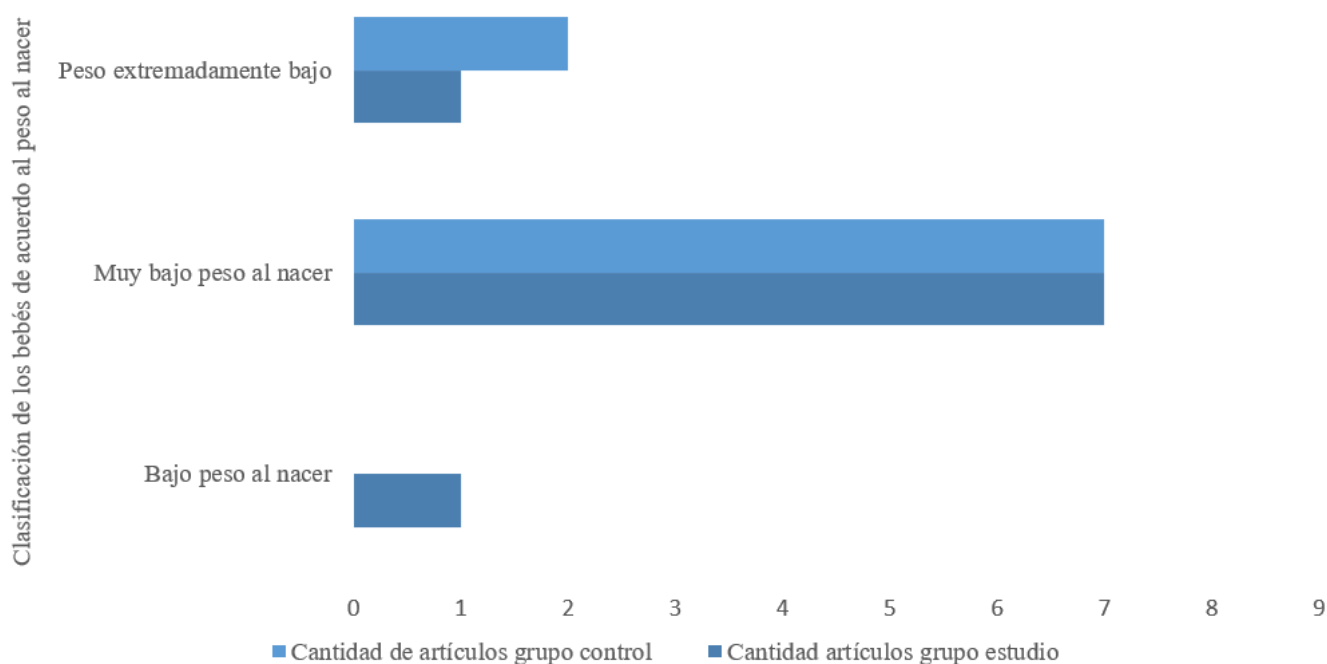
Figura 5*Semanas de edad gestacional de los bebés en estudio*

Fuente: Elaboración propia, 2022.

En el gráfico anterior se muestra la clasificación de los bebés de acuerdo con las SEG a las que nacieron. En el grupo estudio el promedio es de 28.86 semanas y en el grupo control de 28.76, categorizándolos como prematuros extremos, es decir nacidos entre la semana 28 y la 30 de edad gestacional.

Figura 6

Peso al nacer de los bebés en estudio.

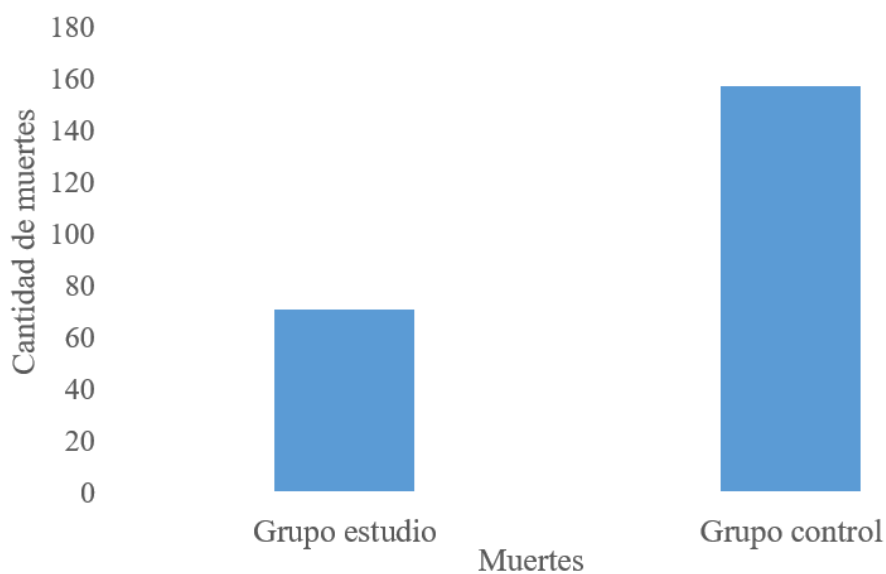


Fuente: Elaboración propia, 2022.

En el gráfico anterior se muestra la clasificación de los bebés de acuerdo con el peso al nacer. El promedio de peso es mayor en el grupo de estudio (n=1955) con 1191.9 gramos, que en el grupo control (n= 1893) con un promedio de 1125.8 gramos. Según la clasificación la mayoría de los bebés se encuentran dentro del grupo muy bajo peso al nacer ya que pesan menos de 1500 gramos.

Figura 7

Cantidad total de muertes en los bebés en estudio



Fuente: Elaboración propia, 2022.

En el gráfico anterior se observa que el número de muertes es mayor en el grupo control (157 muertes) que en el grupo estudio (71 muertes). Es importante destacar que, en 1 estudio con una muestra de 153 bebés, no ocurren muertes en ninguno de los dos grupos (estudio y control).

4.1.3. Características de la administración de la leche materna y probióticos en los bebés.

A continuación, se muestran los autores y año de publicación de los estudios utilizados. Además, se presentan los probióticos, las dosis y la forma de administración de los mismos a los bebés que pertenecían al grupo de estudio. De igual manera se presenta la alimentación de los bebés, la muestra y los resultados relevantes de los estudios incluidos en la investigación.

Tabla N° 16. Probióticos y dosis utilizadas en los estudios.

Autores	Nombre comercial (país)	Especies de microorganismos	Dosis
Arandía et al (2010)	PROBIOTIC®	<i>Lactobacillus, B. longum</i> y <i>Saccharomyces boulardii</i>	125 mg /kg 2 veces al día preparado con LM
Duque et al (2019).	Yakult LB ® (Brasil)	<i>L. casei</i> y <i>B. breve</i>	½ sobre (3.5x10 ⁷ -3.5x10 ⁹ UFC) disuelto en 3 ml de LM.
Janvier et al (2014).	FloraBABY. ® (Canadá)	<i>B breve, B. bifidum, B. infantis, B. longum</i> y <i>L. rhamnosus GG</i>	2x10 ⁹ UFC disuelto en 1ml de LM/día
Patole et al (2014)	Morinaga Milk Industry Co® (Japón)	<i>B. breve M-16V</i>	3x10 ⁹ UFC/día. *<27 SEG:1.5x10 ⁹ hasta alcanzar 50 ml/kg/d (después =cantidad) disuelto en agua estéril o LM.
Hunter et al (2012)	BioGaia® (Suecia)	<i>L. reuteri DSM 17938</i>	0.1 mL (5 gotas): 1x10 ⁸ UFC
Repa et al (2015)	Infloran® (Italia)	<i>L.acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	4x10 ⁹ UFC dos veces al día.
Bonsante et al (2012)	Lcr Restituo ®	<i>L. rhamnosus Lcr35</i>	2x10 ⁸ UFC dos veces al día (cada12 h)
Güney et al (2017)	NBL ® Probiotic (Turquía)	<i>L. rhamnosus, L. casei, L. plantarum</i> y <i>animalis</i>	4.1x10 ⁸ UFC, 8.2x10 ⁸ UFC, 4.1x10 ⁸ UFC, 4.1x10 ⁸ UFC + 383 mg de fructooligosacáridos y 100 mg de galactologosacáridos
Gutiérrez et al (2021)	Protectis ®	<i>L.reuteri</i>	5 gotas: 1x10 ⁸ UFC

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Tabla N°17. Muestra de los estudios y casos de ECN y sepsis

Autores	Muestra	ECN	Sepsis
Arandía et al (2010)	68 prematuros de <1500 g. GE: 34 GC: 34	GE= 2 GC= 17	GE= 4 GC= 23
Duque et al (2019).	231 prematuros GE:119 GC: 112	GE= 0 GC= 4	GE= 40 GC= 42
Janvier et al (2014).	611 prematuros de <32 SEG GE: 294 GC: 317	GE=10 GC=18	GE= 54 GC= 57
Patole et al (2014)	153 prematuros de < 33 SEG GE: 77 GC: 76	GE= 0 GC= 1	GE= 17 GC= 12
Hunter et al (2012)	318 prematuros GE= 79 GC= 232	GE=2 GC= 35	GE= 19 GC= 78
Repa et al (2015)	463 prematuros GE= 230 GC= 233	GE=16 GC= 24	GE= 188 GC= 232
Bonsante et al (2012)	1130 prematuros GE= 347 GC= 783	GE=10 GC= 62	GE= 37 GC= 130
Güney et al (2017)	110 prematuros, <32 SEG, <1500 g GE:70 GC: 40	GE= 0 GC= 4	GE= 12 GC= 14
Gutiérrez et al (2021)	772 prematuros GE: 319 GC: 453	GE= 11 GC= 17	GE= Sin datos GC= Sin datos

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Tabla N°18. Tiempo de hospitalización y uso de antibióticos en los estudios.

Autores	Tiempo de hospitalización	Uso de antibióticos
Arandía et al (2010)	GE: 17.2 días	GE: 37 veces.
	GC: 21.7 días	GC: 75 veces
Duque et al (2019).	GE: 41 ± 22 días	GE: 99 bebés
	GC: 50 ± 32 días	GC: 101 bebés
Janvier et al (2014).	Sin datos	Sin datos
Patole et al (2014)	10 semanas en ambos grupos	GE: 7 días
		GC: 6 días
Hunter et al (2012)	Sin datos	Sin datos
Repa et al (2015)	Sin datos	Prenatales
		GE: 115 madres
		GC: 100 madres
Bonsante et al (2012)	Según el día de vida al que salieron	En las primeras 96 h de vida
	GE: 73.8± 26.3 días	GE: 77 bebés
	GC: 68.8 ±28.4 días	GC: 71 bebés
Güney et al (2017)	GE: 9 días menos que el GC	Maternos
		GE= 10 madres
		GC= 4 madres
Gutiérrez et al (2021)	Sin datos	Sin datos

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Tabla N°19. Alimentación de los bebés en estudio

Autores	Alimentación
Arandía et al (2010)	NE: inicio con 20ml/kg/día (aumentó) y fue mixta: LM+ fórmula. En RN con peso <1000g Nutrición parenteral (NP) a las 24-48h de vida hasta alcanzar por vía oral (VO) 50% de las kcal. Se usa la NP en 5 neonatos (14.7%) del grupo estudio (GE) y en 10 neonatos (24.4%) del grupo control (GC).
Duque et al (2019).	Inicio: 1-2ml de LM ↑ hasta alcanzar los 20ml/kg. La nutrición es: 100 ml/kg/día por el periodo de 11±3 días en el GE y 17 ± 9 días en el GC de 150 ml/kg/día en 14 ±3 días en el grupo estudio y 21 ±8 días en el control. NP: 84 bebés GE y 84 GC. La NP total: 24 h. de vida hasta alcanzar los 100 ml/kg ⁻¹ /d ⁻¹ por alimentación enteral en aquellos que pesaban <1300 gramos,
Janvier et al (2014).	LM: 93% GE, 91% GC. Nutrición por vía intravenosa por al menos 1 día fue > GE (96%) que en el GC (94%), el GC mantuvo el uso de esta alimentación en promedio 22 días mientras que el GE lo hizo en promedio 16.
Patole et al (2014)	LM: 50 ml/kg/día en 68 bebés del GE y 64 GC, LM donada en 18 GE y 17 GC; fórmula:1 GE y 0 GC.
Hunter et al (2012)	LM
Repa et al (2015)	Inicio: Fórmula para ambos grupos: 1ml cada 3 horas, avanzó hasta los 10-20 ml/kg/día. (según tolerancia). LM → GE= 350.6 ml/kg- GC= 265.8 ml/kg. Fórmula → GE= 210.7 ml/kg -GC= 186.7 ml/kg. Fortificante cuando se alcanzaron los 100 ml/kg/día.
Bonsante et al (2012)	LM: Inicio: 20ml/kg/día hasta 130-140ml/kg/día
Güney et al (2017)	LM Inicio: 50-60 ml/kg- 100 ml /kg/día hasta 150 ml/kg/día
Gutiérrez et al (2021)	LM: 50 ml/kg/día

Fuente: Elaboración propia, 2022.

CAPÍTULO V

DISCUSION E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

A continuación, se presenta el análisis y discusión de los resultados obtenidos en los estudios consultados para la investigación.

5.1.1. Perfil sociodemográfico

Los estudios llevados a cabo con 3848 bebés (1955 GE y 1859 GC) reflejan que el sexo predominante es el femenino en 9 de los 8 analizados (1 estudio no indicaba el sexo de los bebés). Con respecto al tipo de parto, es mayor por cesárea en ambos grupos lo cual según Furzán (2014) supone un riesgo mayor de morbi-mortalidad en los bebés, dado que la TM neonatal es 2.4 veces más alta en éstos, y la posibilidad de ser ingresados en la UCIN es mayor. Los datos obtenidos en los estudios concuerdan con este autor, ya que menciona que la frecuencia de las cesáreas ha ido aumentando en los últimos 30 años, pasando de un 9% en los 70's a un 31% en los 2000's; así mismo los nacimientos VC antes de la semana 39 representan un tercio de los mismos.

Además, según la información consultada, el hecho de que la mayoría de los partos sean por cesárea, pone en riesgo a los bebés de desarrollar infecciones intrahospitalarias, ya que este tipo de parto aumenta el riesgo de colonización por bacterias patógenas al brindar una menor diversidad microbiana al bebé y facilita que ocurra una disbiosis. (Castañeda, 2021)

La microbiota de los bebés también es afectada según el tipo de parto. Bello (2018) acota que los bebés que nacen por la vía vaginal adquieren los microorganismos *Lactobacillus spp*, *Prevotella spp* y *Sneathia spp* del cuello uterino, vagina y heces de la madre; en cambio, los bebés que nacen por cesárea adquieren los microorganismos *Estafilococos spp*, *Corynebacterium*

spp y *Propionibacterium spp* de la piel de su madre, material de cirugía y personal de salud. Éstos dos últimos medios pueden contribuir a infecciones intrahospitalarias, debido a la transferencia de bacterias, por lo que los bebés de los estudios están en mayor riesgo tanto de infecciones como de muerte.

Salvia (2013) recalca que para la elección de la vía de parto es necesario tomar en cuenta la cantidad de fetos, posición, edad gestacional y peso de éstos, además del estado de salud del feto(s) y la madre. Uno de los beneficios de que la mayoría los bebés de los estudios hayan nacido vía cesárea, según Salvia (2013), es que se pueden prevenir las lesiones del sistema nervioso central (SNC) en prematuros extremos (es por esto que se han aumentado los partos por esta vía en bebés con menos de 37 SEG), sin embargo, recalca que la cesárea electiva para bebés pretérmino pone en riesgo a la madre, ya que aumenta su mortalidad. Por el contrario, el parto vaginal, según la misma se recomienda en prematuros moderados y tardíos con posición cefálica para disminuir su mortalidad, y en prematuros extremos más bien evitarlo ya que aumenta el riesgo de presentar hemorragia intraventricular.

Por otra parte, de los estudios recolectados (n=9) 5 se llevan a cabo en diferentes partes de América: 2 en América del Norte (1 en Canadá y 1 en Estados Unidos), y 3 en América del Sur (1 en Bolivia, 1 en Chile y 1 en Brasil); de los 4 estudios restantes, 3 se realizan en el continente Europeo (Francia, Turquía y Austria) y 1 en Oceanía (Australia). De acuerdo con Furzán (2014), la prematuridad aumentó en más del 30% en los últimos 20 años debido a un alto número de nacimientos entre la SEG 34 y 36. De hecho, el porcentaje de éstos en los países en estudio. de acuerdo con Mendoza et al (2016), *The European Foundation for the Care of Newborn Infants* [EFCNI] (2010), Serrano (2019) y La Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2012), es de: 11.1% en Austria, 9.6% en Estados Unidos, 9.2% en Brasil y 9.0% en Bolivia, 7.1% en

Chile, 7.1% en Canadá y 6.3% Francia; los datos de Turquía y Australia no fueron encontrados. A esto, la OPS (2012) añade que dentro de los 10 países con la mayor tasa de prematuros están Estados Unidos y Brasil, dos de los países donde se realizan las intervenciones.

Con respecto a las SEG de los bebés, en ambos grupos se mantiene por debajo de la semana 30 (promedio de 28.86 en el GE y 28,75 en el GC), lo cual según Montero et al (2019), los cataloga en el grupo de prematuros extremos. Lo anterior también contribuye a complicaciones, ya que, según Baque (2018), la patología digestiva más común en los bebés prematuros es la ECN, seguida de la dificultad para nutrirse.

Acerca de las muertes, se presentaron más en el grupo control, el cual no es intervenido con probióticos y recibió en cambio el placebo. Los probióticos que se utilizan en los GE y donde se presentan un número menor de muertes fueron *L. reuteri* (Protectis ®) y (BioGaia ®); *B. breve* (Morinaga Milk Industry Co®) y la combinación de *S. boulardii*+*Lactobacillus*+ *B. longum* (Probiotic ®) con 0% de defunciones en todos los estudios. Lo anterior indica que el uso de estos más LM es efectivo contra el desarrollo de la ENC e infecciones intrahospitalarias.

Las causas de muerte de los bebés en estudio se clasifican como causas neonatales, de acuerdo con Noreña (2019), ya que la mayoría son por la ECN o infecciones. Según el mismo, aparte de las enfermedades, el peso muy bajo al nacer y la clasificación de prematuros extremos también son factores que pudieron haber contribuido a la muerte de los bebés.

Dionisio y García (2018) comentan que, según los estudios analizados en su revisión sistemática, en el 90% de éstos se encuentra que el uso de probióticos es eficaz para reducir y prevenir la morbilidad de los prematuros con muy bajo peso al nacer. En la mayoría se utiliza *Lactobacillus* spp, mismo caso que en los estudios analizados en esta investigación, por lo que

se podría relacionar el número menor de muertes en el GE con la ingesta de esta cepa de probióticos.

En relación al peso promedio al nacer, en ambos grupos está por debajo de los 1300 g (GE=1191,92 y GC= 1125,80), lo cual según Ticona (2017), clasifica a los bebés como prematuros con muy bajo peso al nacer. De acuerdo con Castro et al (2016), los bebés que nacen con pesos inferiores a 1500 gramos tienen 200 veces más riesgo de morir que los bebés que nacen con un peso adecuado, lo anterior debido a que presentan dificultad respiratoria, puntuación baja en el APGAR (prueba utilizada para medir la salud del recién nacido), complicaciones a nivel neurológico y hemorragia intraventricular.

Lo mencionado supone otra de las causas que ponen en riesgo de muerte a los bebés que participaron en los estudios, además, Castro et al (2016) agregan que se pueden presentar complicaciones a largo plazo en estos bebés, como lo son retraso en la función motora y funcionalidad neurológica.

5.1.2. Alimentación de los bebés

Los bebés en estudio utilizan LM en casi en todos los estudios, y su uso es por poco exclusivo en todos, (en 1 se combina la LM con fórmula, en 1 se da fórmula al 7% del GE y 9% del GC y en 1 se divide la alimentación entre leche y fórmula en ambos grupos). Serrano (2019) muestra en su revisión sistemática con 6 estudios realizados en Estados Unidos y Austria, la tasa de ECN en bebés alimentados de dos formas diferentes: en los alimentados exclusivamente con LM la tasa fue de 6% (n=207 bebés, <1250 g), 3% (n=53 bebés), 5% (250 bebés, < 1250 g, <30 SEG), 1.1% (293 bebés, <29 SEG), 6.9% (n=1580 bebés, <1250 g) y 3.5% (n= 642 bebés, <33 SEG), porcentaje que aumentó a un 16%, 21%, 21%, 10%, 16.7% y 3.8% en los bebés

alimentados con una mezcla entre LM y fórmula. Lo anterior indica que la LM exclusiva es un factor protector contra el desarrollo de la ECN en bebés prematuros y de muy bajo peso al nacer, como lo son los bebés de los estudios analizados.

Por otra parte, en 1 estudio se inicia la alimentación enteral con fórmula en todos los bebés (1 ml/3horas) y luego se brinda tanto fórmula como LM en el GE y en el GC, en las siguientes cantidades: 350.6 ml/kg (GE) y 265.8 ml/kg (GC) de LM y 210.7 ml/kg (GE) y 186.7 ml/kg (GC) de fórmula. Según Brandt (2018) en estudios realizados se muestra una menor incidencia de ECN en bebés alimentados con LM que en los alimentados con fórmulas artificiales, debido al contenido de oligosacáridos y sustancias moduladoras de la respuesta del sistema inmune que están presentes en la LM. Así mismo, la LM ayuda al adecuado desarrollo de la microbiota de los bebés alimentados con ésta, ya que los OLH son la principal “comida” de las *Bifidobacterias* y *Bacteroidetes*, microorganismos presentes, aunque en pequeñas cantidades, en la microbiota de los bebés prematuros, que ayudan a evitar la colonización por bacterias patógenas como *Proteobacteria* y *Enterobacteria*. Brandt (2018) también indica que la elevada prevalencia de ECN en los prematuros está relacionada con la inmadurez intestinal, y que se ve afectada por la dieta y la colonización bacteriana. Es por lo anterior que los OLH al servir como prebióticos y moduladores de las células del epitelio intestinal, pueden tener un impacto significativo en la ECN al potenciar el desarrollo del sistema inmune y la microbiota intestinal.

En relación a la cantidad de leche de inicio, se dan 20 ml/kg/día en 2 de los 9 artículos (22%); en 1 se inicia con 1-2 ml hasta alcanzar los 20 ml/kg/día, y en 3 (33%) se inicia 50 ml/kg/día. Martínez (2018) acota que la nutrición enteral trófica debe comenzar con aportes de LM, (preferiblemente calostro) de menos de 24ml/kg/día durante 4 a 7 días para medir la tolerancia de los bebés. Además, menciona que el inicio precoz de LM favorece la maduración y desarrollo

del intestino del bebé, mejorando la tolerancia a los alimentos en un periodo más corto y facilitando que se empiece con más rapidez la nutrición enteral total. Así mismo, agrega que el inicio adecuado de la alimentación favorece a establecer el vínculo madre-bebé, lo que prolonga el tiempo de lactancia, factor protector contra la ECN en bebés pretérmino. Según lo mencionado por esta autora, la cantidad que se usa en los 2 artículos (20 ml/kg/día) es adecuada para iniciar la alimentación, sin embargo, la que se usa en 3 (50 ml/kg/día) sobrepasa la cantidad recomendada.

En 2 de los estudios, se aumenta la cantidad de LM hasta los 100 o 150 ml/kg/día, y en 3 hasta los 150 ml/kg/día. Guzmán y Ruiz (2012) mencionan que en 4 estudios realizados con 496 bebés que recibieron incrementos de LM de 15 a 20 ml/kg/día vrs bebés que recibieron incrementos de 30-35 ml/kg/día, no se detectaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar ECN. Martínez (2018) también menciona que en el estudio llevado a cabo por Morgan et al (2015) con bebés >1000 g, donde se comparan los incrementos de LM de 30-40 ml/kg/día vrs 15-24/ml/kg/día no se aumenta el riesgo de presentar ECN, y más bien favorece a una recuperación del peso del bebé. Ésta añade que diferentes protocolos indican que se deben hacer incrementos hasta alcanzar entre los 150-160 ml/kg/día de LM, sin embargo, recalca que el objetivo nutricional a nivel enteral debe ser de 140-160 ml/kg/día, cantidad que puede aumentar hasta los 190-200 ml/kg/día (siempre que exista tolerancia y no se alcancen los requerimientos calóricos) en los bebés ingresados en las UCIN. Lo anterior, siempre y cuando se trate de LM, en el caso de utilizar las fórmulas artificiales no se debe pasar de 160 mg/día (Martínez, 2018). Según lo anterior, las cantidades de LM que se brindan a los bebés en 3 estudios (150 ml/kg/día) están dentro del rango adecuado para propiciar un adecuado desarrollo tanto físico como mental,

sin embargo, los bebés en estudio que reciben 100 ml/kg/día podrían sufrir desnutrición, afectando esto en su desarrollo en general y aumentando su riesgo de morir.

Respecto a la NP, ésta se usa en 3 estudios; en 1 la utilizan 15 bebés menores de 1000 gramos (5 del GE y 10 del GC) hasta alcanzar el 50% de las kcal (no indica cantidad) VO, en el otro en bebés de menos de 1300 gramos hasta alcanzar los 100 ml/kg/día por VO y en el último, la utilizan 84 bebés GE y 84 GC. En otro estudio, además, se usa la nutrición por vía intravenosa en al menos un día en ambos grupos; en el GE el promedio es de 16 días y en el GC de 22. Gasque y Gómez (2012) recomiendan que la NP en los primeros días de vida debe aportar entre 4-6 mg/kg/min de glucosa, 1.5-2 g/kg/día de aminoácidos y 0.5-1.0 g/kg/día de lípidos, acompañada en las 24-48 horas con un aporte enteral mínimo de 10-20 ml/kg/día de LM para favorecer a la recuperación del peso. Dichas cantidades deben ser aumentadas a: 10 mg/kg/min de glucosa (mantener aporte sanguíneo de 60-120 mg), 3.5-4g/kg de aminoácidos (3-4 días), 3 g/kg/día de lípidos y 150 ml/kg/día de LM. Dado que los estudios no brindan las cantidades de nutrientes administrados no se puede comparar con la literatura encontrada para saber si fue o no suficiente.

Que la mayoría de los bebés sean alimentados con LM supone un gran beneficio, ya que además de prevenir contra la ECN y las infecciones intrahospitalarias al promover la integridad de la barrera intestinal, ayuda a la composición adecuada de la microbiota intestinal al favorecer la proliferación de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium*, disminuir *E. coli*, *Enterobacter spp* y *Klebsiella spp* e inhibir el crecimiento de *S. aureus* y *Candida spp*, lo anterior según una revisión sistemática realizada por Barreiro (2021).

Por otra parte, en los estudios se menciona que cuando los bebés no tienen disponibilidad de la LM, se les da leche donada por otras madres. Según un estudio realizado por Suárez et al (2021)

donde se analizó la composición nutricional (cantidad de carbohidratos, grasas proteínas y energía) de 822.423 litros de LM donada, se encontró un contenido promedio de 67.40 kcal/d, 0.79 g/dl de proteínas, 7.34 g/dl de carbohidratos y 3.65g/dl de grasas. Estas muestras provinieron de diferentes periodos de lactancia, por lo que también se analizó si la composición fluctuaba según dicho periodo. Con esto se encontró variante el contenido de proteínas, las cuales estuvieron principalmente altas entre los 1-3 meses, mientras que el contenido de calorías, carbohidratos y grasas se mantuvo estable.

Si se compara el contenido de macronutrientes obtenido en el estudio de Suárez et al (2021) con lo mencionado por Piedrasanta (2014) y Calixto et al (2011), se puede notar que son parecidos con la composición de la leche madura.

Por otra parte, la LM donada es sometida a diferentes procesos para asegurar su inocuidad, como lo es la pasteurización. El proceso mencionado, asegura que los bebés tengan el riesgo mínimo de sufrir algún tipo de daño por un agente infeccioso, sin embargo, la pasteurización elimina propiedades funcionales de la LM (capacidad de destrucción celular y bacteriana, la IgM, lipoproteína lipasa y linfocitos) y disminuye el porcentaje algunas inmunoglobulinas, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento, antioxidantes, vitaminas, hormonas y aminoácidos. Por otro lado, la congelación, proceso utilizado para la conservación de este líquido, ocasiona que, si se almacena por tiempo prolongado, disminuya el contenido de nutrientes como antioxidantes, IgA y lisozima (enzima importante para el impedimento de infecciones) de la LM. (Parra, 2021)

En el estudio realizado por Caballero, Sánchez y Sánchez (2021), donde analizaron el contenido nutricional de la leche después de la pasteurización Holder en seco, se encontró una reducción del 6.2% en el contenido de grasa, mientras que las proteínas y carbohidratos se mantuvieron en niveles casi iguales. Tenesi (2019) explica que la disminución en el contenido de grasa que se

da en el estudio de Caballero, Sánchez y Sánchez (2021) puede haber sido, ya que al descongelar la LM por medio de un baño maría (descongelamiento rápido), se interfiere con las moléculas de grasa, por esto, recomienda que se debe descongelar la LM pasándola del congelador al refrigerador, es decir, de manera lenta.

La disminución en el contenido de grasa en la LM podría interferir en el neurodesarrollo de los bebés, ya que los lípidos brindan ácidos grasos esenciales como DHA (que participa en la adecuada función cognitiva), tienen funciones a nivel hormonal, ayudan a la absorción de vitaminas liposolubles, participan en la función hepática, entre otras. (Garwolínska et al 2018)

Parra (2021) agrega que los beneficios a corto plazo de la LM donada son la protección contra la ECN, infecciones intrahospitalarias y la tolerancia oral mejorada; a largo plazo ayuda a mejorar el neurodesarrollo y disminuye el riesgo cardiovascular en la adolescencia. Según lo anterior, el que los bebés fueran alimentados con LM donada como primera opción antes de darles formulas artificiales, es la mejor opción dado los múltiples beneficios descritos por el autor.

5.1.3. Probióticos utilizados

En el 100% de los estudios seleccionados, se utilizan como probióticos para los bebés en los grupos estudio *Lactobacillus spp* y/o *Bifidobacterium spp* (en 4 se utilizaron ambas especies, en 1 solo una especie y en 4 se utilizó la bacteria sola). De acuerdo con la Sociedad Española de Neonatología (2014), todos los microorganismos tienen diferentes mecanismos de acción; en el caso de *L.rhamnosus* y *L. plantarum* (los cuales son utilizados en dos estudios), éstos inhiben la adherencia de la *E. coli* enteropatógena al aumentar la producción de la mucina de los intestinos; *L. acidophilus* (usado en 1 estudio) inhibe la adhesión de *Salmonella typhimurium* SL 1344 al

aumentar la producción de la citoquina 8; *Bifidobacterium breve* y *B. infantis* (utilizadas en 4 estudios) inhiben la colonización de *Yersinia pseudotuberculosis*, las cepas de *E. coli* enteropatógena y *S. typhimurium*; por último mencionan que *L. acidophilus* y *L. rhamnosus* (usados en 3 estudios) reducen la incidencia y severidad de la candidiasis.

Según la revisión realizada por Bi et al (2019) con 34 estudios, donde se comparó la mezcla de probióticos vrs la administración de la especie sola, de 1776 bebés que recibieron mezcla de probióticos, solo 44 (2.47%) desarrollaron ECN, mientras que de los 1785 del grupo placebo, 133 la desarrollaron (7.45%). En los que recibieron solo *Lactobacillus spp*, el porcentaje de ECN fue de 2.8% (31 casos) en el GE y 4.78% (53) en el GC; y donde se brindó solo *Bifidobacterium spp*, el porcentaje de ECN fue de 5.37% en el GE (68 casos) y 7.85% en el GC (98 casos). En los tres casos (mezcla, *Lactobacillus* solo y *Bifidobacterium* solo), la mortalidad fue menor en los bebés del grupo estudio, es decir, los que tomaron en alguna de las tres formas descritas, los probióticos. En los estudios incluidos en la investigación, los casos de ECN son menores en los bebés que reciben una mezcla de probióticos, por lo que lo señalado anteriormente concuerda con lo mencionado por Bi et al (2019).

En otra revisión realizada por Chi et al (2021) con 45 estudios, en donde se investigó cuál cepa de probióticos tiene el mejor efecto en la salud de los prematuros, la mezcla entre *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* tuvo la probabilidad más alta de ser la intervención más efectiva en reducir el tiempo para nutrición parenteral total y el tiempo de hospitalización. Además, la mezcla de *Lactobacillus* con prebióticos mostró producir la menor tasa de morbilidad por ECN, comparada con la mezcla de *Bifidobacterium* + *Lactobacillus*; y la mezcla *Lactobacillus* + prebiótico ayudó a que tomara un menor tiempo para que los bebés llegaran a la alimentación enteral total que los que tomaron *Bifidobacterium* + *Lactobacillus*.

Carvajal y Aparicio (2021) tuvieron resultados similares en su estudio realizado con 12 320 bebés, ya que los bebés que recibieron *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* tuvieron una menor mortalidad que el grupo placebo. Así mismo, a los que se les dio *Lactobacillus* + prebióticos (LP) tuvieron menores tasas de ECN; los que consumieron *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* disminuyeron más el tiempo para llegar a la nutrición enteral completa y el tiempo de hospitalización, y los que tomaron *Bifidobacterium* + prebióticos tuvieron menor mortalidad. Éstos acotan que la combinación LP es la mejor para disminuir las tasas de ECN y recalca que lo mejor es combinar tanto pre como probióticos para el tratamiento en los RNPT. En los estudios seleccionados, no se incluye la mezcla de pre y probióticos, sin embargo, según Garwolńska et al (2018), los OLH contenidos en la LM funcionan como prebióticos, por lo tanto, la combinación de probióticos + LM sigue siendo opción viable para la prevención de la ECN y la mortalidad.

En 1 estudio con una muestra de 153 bebés, se utiliza *Bifidobacterium breve* (solo) en 77 prematuros del GE; ninguno presentó ECN mientras que en el GC solo hubo 1 caso. Bi et al (2019) comentan, según los resultados de su estudio que *Bifidobacterium spp* es asociado con una menor incidencia de ECN en bebés de los GE, comparados con el grupo placebo. Lo anterior debido a que *Bifidobacterium spp* tiene una mayor afinidad en el intestino inmaduro y tiene efectos antiinflamatorios que promueven la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. A esto, Chi et al (2021) añaden que *Bifidobacterium* tiene la probabilidad más alta de tener la tasa más baja de mortalidad.

Las dosis de probióticos utilizadas en los estudios van desde 2×10^8 (doscientos millones) UFC hasta 3×10^9 (tres mil millones) UFC. En 3 de los estudios se utiliza *L. rhamnosus*, en 1 se brinda solo, en 1 mezclado con *Bifidobacterium* y en el otro mezclado con *Lactobacillus*. De estos 3

estudios, 2 indican la dosis de la bacteria sola, la cual es 4.1×10^8 UFC (en los estudios de Güney et al (2017) donde se usa *NBL*® *Probiotic*, y en el de Bosante et al (2021) donde se usó *Lcr Restituo*®). En el estudio de Janvier et al (2014) donde se usó *FloraBABY*®, no se indicó la dosis de *L. rhamnosus*, ya que estaba mezclado con diferentes bacterias de *Bifidobacterium spp.* La Sociedad Española de Neonatología (2014), según su revisión sistemática, comenta que las dosis de *Lactobacillus rhamnosus* deben ser de 6×10^9 UFC una vez al día por seis semanas, por lo que la dosis brindada en los estudios está por debajo de la recomendación de esta sociedad.

La combinación de *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis* (Infloran®) es utilizada en el estudio Repa et al (2015) con una dosis de 4×10^9 UFC (dos veces al día). Según la Sociedad Española de Neonatología (2014), debe ser de 10^6 UFC una vez al día a partir de los 7 días de vida hasta dar de alta, por lo que la cantidad que se brinda en el estudio supera la recomendada, lo cual podría ser beneficioso ya que, al existir más cantidad de microorganismos beneficiosos, se facilita la colonización de los mismos. En un estudio realizado por Denkel et al (2016) con 5072 prematuros en el GE y 5818 en el GC, y el probiótico Infloran®, se observó una incidencia del 1.7% de ECN es decir se presentó en 100 bebés del GE y 3.4%, (174 casos) del GC.

Por otra parte, en 2 de los 9 estudios, donde se usan *L. reuteri* solo y LM exclusiva, se presentan 2 casos de ECN en el GE (2.5%) y 35 en el GC (15.0%) y 11 casos en el GE (3.4%) y 17 en el GC (3.75%). Cabe destacar que, aunque se utilizan diferentes marcas (*BioGaia*® y *Protectis*®) la dosis fue igual en ambos estudios: 1×10^8 UFC en una dosis de 5 gotas administradas a los bebés. De acuerdo con la revisión sistemática realizada por Beghetti et al (2021) donde se incluyeron 31 estudios, *L. reuteri* DSM18938 está asociada con una reducción en el riesgo de

desarrollar ECN de grado ≥ 2 en bebés alimentados exclusivamente con LM, por lo que lo mencionado por este autor concuerda con los resultados obtenidos en la investigación.

González y González (2013) recomiendan que se deben administrar los probióticos cuando el bebé inicia la alimentación enteral (preferiblemente en los primeros 7 días de vida) con 3×10^9 UFC en una sola dosis al día, cantidad que debe ser de 1.5×10^{10} UFC en los bebés que pesen menos de 1000 gramos (hasta alcanzar NE de 50 ml/kg/día) y debe ser hasta las 35 SEG o hasta que se de alta al bebés. La cantidad recomendada por éstos fue seguida tal cual en el estudio de Sanjay et al (2014) en el cual se usa el probiótico *Morinaga Milk Industry Co*® (*Bifidobacterium breve M-16V*) y en el de Duque et al (2019) donde se usa *Yakult LB* (*L. casei* y *B. breve*).

De acuerdo a una comparación realizada en las revisiones sistemáticas consultadas, en las cuales se utilizó la prueba estadística SUCRA como medio para determinar cuál es el o los mejores probióticos en la ECN, se obtuvo en el estudio de Beghetti et al (2021) que *L. acidophilus* es el mejor en prevenir ECN, en el de Bi et al (2019) que *Bifidobacterium* se asocia con una menor incidencia de ECN, en el de Chi et al (2021) que la mezcla de *Lactobacillus* + prebiótico es la que tiene las probabilidades más altas en reducir las tasas de ECN, y en el de Carvajal y Aparicio (2021) que la combinación de *Bifidobacterium* + prebióticos obtuvo los mejores resultados en el descenso de mortalidad.

En los estudios seleccionados, los bebés que conforman los GE tienen en menos casos de ECN (51 casos) que los del GC (179 casos), lo anterior según lo investigado, es debido a la intervención con probióticos en los bebés de los GE. La Sociedad Española de Neonatología (2014) acota que los mecanismos que podrían explicar la efectividad de los probióticos en la prevención de la ECN son la producción de sustancias antimicrobianas (ácido láctico y AGCc, peróxido de hidrogeno, diacetilo y bacteriocinas) por parte de éstos, la disminución del pH del

intestino, la competencia con los otros microorganismos patógenos para alimentarse y adherirse a los epitelios intestinales y la estimulación del sistema inmune.

Soto, Gálvez y Torreblanca (2017) agregan que no se debe dar los probióticos si el bebé presenta alguna enfermedad aguda como sepsis, ECN o asfixia perinatal. Según lo anterior, los probióticos sirven como profilaxis en la ECN y no como tratamiento de la misma.

5.1.4 Tiempo de hospitalización

En los estudios seleccionados, casi todos los bebés del GE pasan menos tiempo en el hospital que los del GC (en 1 estuvieron el mismo tiempo el GE y el GC). Lo anterior según García, Martínez y Peregrino (2014) pone en mayor riesgo al GC de adquirir algún tipo de infección intrahospitalaria, debido a que éstas son frecuentes en las UCIN en pacientes que tienen una estancia prolongada. Los casos de sepsis se presentan en 588 de los bebés del GC, es decir en un 41.82% de éstos, por lo que lo mencionado con estos autores concuerda con los datos obtenidos.

Así mismo, en el estudio descriptivo realizado por García, Martínez y Peregrino (2014), los principales microorganismos causantes de las infecciones intrahospitalarias en las UCIN son: *Staphylococcus coagulasa* negativa, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, en los catéteres y *Klebsiella pneumoniae* y *E coli* en la sepsis nosocomial. En los estudios no se menciona cuáles patógenos causan la sepsis en los bebés, por lo que no se puede comparar con lo mencionado por los autores anteriores.

Por otra parte, el uso de antibióticos fue menor en los bebés del grupo estudio en casi todos los estudios seleccionados (en un caso fue mayor en el GE con un día de más). Barreiro (2021)

menciona que el uso de éstos en las UCIN se asocia con una alteración en la microbiota de los bebés que puede llevar a los mismos a desarrollar ECN y estados inflamatorios. Por lo anterior, ésta recomienda que se limite el uso a los casos realmente necesarios. En este caso que la administración de antibióticos sea mayor en el GC el cual no fue intervenido con probióticos, pone aún más en riesgo a este grupo de presentar ECN y morir, dado que la madurez intestinal y su microbiota es limitada, dando paso a la proliferación de bacterias patógenas.

De igual manera, en los estudios de Repa et al (2015) y el de Güney et al (2021), los antibióticos se usaron en las madres en el periodo perinatal. Lo anterior se da por más tiempo en las madres de los bebés del grupo estudio. Moles (2015) acota que la antibioterapia en las madres reduce el contenido de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en la LM, debido a que se altera la microbiota de éstas y produce una disbiosis. Dado que es probable que se haya alterado la composición de la LM para los bebés del GE, que se haya utilizado éste como grupo de intervención promueve la colonización por bacterias beneficiosas en la microbiota de éstos, ya que además de la LM se les da diferentes probióticos como *Lactobacillus spp* y/o *Bifidobacterium spp*.

En un estudio realizado por Denkel et al (2016) con 10 890 prematuros, donde se evaluó el efecto del probiótico Infloran (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*), en 5818 bebés (GE) se encontró que la incidencia de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo fue de 14.5% del GE y 15.5% en el GC, es decir su eficiencia para prevenir las mismas no es tan alta ya que no hay mucha diferencia en los casos del GE y GC. En el estudio de Repa et al (2015) donde se usa este probiótico en 230 bebés, se presentan 188 casos de sepsis (81.73%) por lo que los datos obtenidos en el estudio de Denkel et al (2016), concuerdan con los del estudio analizado en esta investigación.

Por otra parte, en los estudios donde hay menos casos de sepsis los bebés toman *L. rhamnosus* (10.66% bebés con sepsis), la combinación de *S. boulardii* + *Lactobacillus* + *B. longum* (11.76%), *L. reuteri* (17.14%) y la mezcla de *B. breve* + *B. bifidum* + *B. infantis* + *B. longum* + *L. rhamnosus*. (18.36%). En los 4 estudios restantes los porcentajes pasan el 20% de casos de sepsis, sin embargo, si se comparan con los de GC, se consideran bajos dado que en este grupo los bebés con sepsis representan desde el 15.78% al 99.57%.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

En todos los estudios analizados (n=9), la administración de los diferentes probióticos siempre estuvo acompañada de LM, por lo que el uso de ambas se podría considerar un factor protector contra el desarrollo de ECN, infecciones intrahospitalarias y muerte en bebés prematuros. Lo anterior, dado que los casos de estas tres variables fueron menores en el grupo intervenido (GE) que en el grupo placebo (GC).

Las características sociodemográficas de los bebés de los estudios seleccionados indican que el sexo femenino, el nacimiento por debajo de las 28 SEG, los partos vía cesárea y el peso al nacer menor a los 1500 gramos fueron predominantes tanto en el grupo control como en el grupo estudio. Con respecto a las características no compartidas, se destaca la nacionalidad, ya que todos los bebés son de diferentes países: Canadá, Estados Unidos, Bolivia, Chile, Brasil, Turquía, Francia, Austria y Australia.

La administración de la LM en los bebés fue de 1-2 ml para estimular el reflejo de succión, es decir alimentación no nutritiva. La cantidad de LM para iniciar la alimentación nutritiva fue desde los 20 a los 50 ml/kg/día y dicha cantidad aumentó hasta los 100 o 150 ml/kg/día.

Con respecto a la administración de probióticos, los utilizados pertenecían a las especies *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* en todos los estudios, los más repetidos fueron *L. rhamnosus*, *B. breve*, *L. reuteri*, *B. longum*, *L. casei* y *B. infantis*, por otra parte, los menos utilizados fueron *Saccharomyces boulardii*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. animalis* y *B. bifidum*.

Referente a las cantidades de probióticos otorgadas a los bebés de los grupos estudio, éstas fueron desde los 2×10^8 UFC hasta las 3×10^9 UFC. Las dosis más repetidas fueron: 4.1×10^8 UFC

cuando se usó *L. rhamnosus*, 1×10^8 UFC cuando se usó *L. reuteri* y 3×10^9 cuando se usó *B. breve* sola y esta misma combinada con *L. casei*.

La utilidad de la administración de la LM y probióticos en los prematuros participantes en los grupos estudio, fue la reducción y/o eliminación de los casos de ECN, muerte e infecciones intrahospitalarias. Lo anterior basado en que los bebés que conformaron los grupos control tuvieron más muertes, casos de ECN e infecciones hospitalarias, y a éstos no se les brindó probióticos, y en ocasiones tomaron fórmula en lugar de LM. Así mismo y de acuerdo a los estudios científicos consultados, dentro de las ventajas de la administrar este “combo” se destacan: adecuado aumento de peso de los bebés, menor tiempo de hospitalización, prevención de enfermedades cardiovasculares futuras como la hipercolesterolemia, adecuado desarrollo neurológico, colonización de bacterias beneficiosas, estimulación del sistema inmune, diversidad de la microbiota intestinal, entre otras. De igual manera se recalca el papel simbiótico de los probióticos y la LM materna, ya que esta última al contener oligosacáridos se convierte en alimento para las bacterias beneficiosas que llegan al tracto digestivo lo cual ayuda a los primeros a sobreponerse e inhibir el crecimiento de patógenos como la *E. coli* enteropatógena o *Klebsiella*.

También, basado en los casos del GC y GE, se puede concluir que las cepas más eficaces para prevenir la ECN son las pertenecientes al género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ya que la administración de los probióticos NBL® (combinación de *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum* y *L. animalis*), Morinaga Milk Industry Co® (*B. breve* M-16V) y Yakult LB® (*L. casei* y *B. breve*) hizo posible que no se detectara un solo caso de ECN en los bebés que los ingirieron. Así mismo, la cepa menos eficaz es la de *Saccharomyces boulardii* ya que en único estudio donde se utiliza es combinada *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y el porcentaje de incidencia de ECN

es de 5.88%. La combinación de bacterias menos eficaz por otra parte fue la de contenida en el probiótico Infloran® (*L. acidophilus* y *B. infantis*) ya que en estos bebés el porcentaje de ECN fue de 6.95%.

Referente a la cepa más eficaz en la prevención de las infecciones intrahospitalarias, ésta fue del género *Lactobacillus* ya que el estudio donde los bebés que tomaron el probiótico *Lcr Restituo*® (que contiene *L. rhamnosus*) tuvo el porcentaje más bajo (10.66 %) de los casos de sepsis en el GE (37 bebés con sepsis, de un total de 347). La combinación de bacterias menos eficaz por otra parte también fue la de contenida en el probiótico Infloran® ya que un 81.73% de los bebés de este estudio presentaron sepsis.

Además, la cepa más eficaz en prevenir la mortalidad fue también el género *Lactobacillus*, ya que en dos de los estudios donde se utilizó *L. reuteri* (Protectis® y BioGaia ®), no se presentó ningún caso de muerte, mismo caso que en la administración de Morinaga Milk Industry Co® (*B. breve* M 16V). La combinación de bacterias menos eficaz por otra parte fue la del probiótico Yakult LB® (*L. casei* y *B. breve*), ya que en este estudio murieron un 21.8% de los bebés del GE. Cabe destacar que ninguna muerte fue relacionada al consumo de probióticos y que, de hecho, en todos los estudios se menciona que no se presentaron efectos adversos a su consumo.

6.2 RECOMENDACIONES

De acuerdo a las limitaciones obtenidas en esta investigación, se emiten las siguientes recomendaciones para futuros estudios realizados en población prematura.

- Incluir la cantidad de tiempo que se brindan los probióticos a los bebés que pertenecen a los grupo estudio.
- Probar la eficacia de una sola bacteria o la combinación de éstas, en diferentes dosis para poder establecer cuántas UFC son las ideales para prevenir la ECN, mortalidad e infecciones intrahospitalarias.
- Realizar más estudios con *Saccharomyces boulardii*, ya que fueron escasos los estudios encontrados.
- Divulgar a la comunidad médica, los resultados del uso en prematuros de los probióticos y LM obtenidos en estudios previos, para poder así aumentar la muestra en próximos estudios.
- Evaluar el estado nutricional, ganancia de peso, circunferencia cefálica, de los bebés en ambos grupos y compararlo para saber cuál tuvo mejores resultados.
- Tomar en cuenta que la LM donada está pasteurizada y pierde componentes como vitaminas, aminoácidos y otros, por lo que podría ser adecuado fortificar la misma y aumentar la dosis de probióticos en los bebés que vayan a ingerir esta leche.
- Realizar estudios comparativos con bebés nacidos a término para poder evaluar si los probióticos también funcionan en esta población para prevenir la ECN, mortalidad e infecciones intrahospitalarias o solo en prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Calatayud, G., Pérez-Moreno, J., Tolín, M y Sánchez, C. (2013). *Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría*. *Nutrición Hospitalaria*.vol.28(3). Doi: 10.3305/nh.2013.28.3.6603
- Andreas, N.J., Kampmann, B. y Mehring-Le-Doare, K. (2015). *Human breast milk: a review on its composition and bioactivity*.Vol.91(11). Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
- Barreiro-Lorenzo, P. (2021). *Incidencia y evolución de la enterocolitis necrotizante en función del tipo de lactancia recibido por el recién nacido. Una revisión sistemática*. [Tesis de grado, Universidad Santiago de Compostela]. Repositorio Institucional. <http://hdl.handle.net/10347/27738>
- Baque-Salazar, K.K. (2018). *Complicaciones de recién nacido prematuro en el hospital universitario de Guayaquil*. [Tesis de grado, Universidad de Guayaquil]. Repositorio institucional. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30523/1/CD-2193-Baque%20Salazar.pdf>
- Beghetti, I., Panizza, D., Lenzi, J., Gori, D., Martini, S., Corvaglia, L. y Aceti, A. (2021). *Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis*. *Nutrients*. Vol. 13 (1). Doi: [10.3390/nu13010192](https://doi.org/10.3390/nu13010192)
- Bello-Flores, P. (2018). *La microbiota intestinal y su relación con la salud y la enfermedad*. [Tesis de grado, Universidad de Valladolid]. Repositorio institucional. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31204/TFG-MN1324.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Bi, L.W., Yan, B.L., Yang, Q.Y., Li, M.M, y Cui, H.L. (2019). *Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety*. Medicine (Baltimore). Vol.98(41). Doi: [10.1097/MD.00000000000017521](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017521)
- Blasco-Navarro, M., Cruz-Cobas, M., Cogle-Duvergel, Y. y Navarro-Tordera, M. (2018). *Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales*. MEDISAN.vol.22(7). ISSN: 1029-3019.
- Bonilla-Cabana, E., Ramírez-Sandí, L., Rojas-Masís, P. y Zúñiga-Alemán, B. (2020). *Enterocolitis necrotizante*. Revista Medicina Legal de Costa Rica. Vol.37 (2). ISSN 2215-5287
- Brandt-Bering, S. (2018). *Human Milk Oligosaccharides to prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates*. Nutrients.Vol.10(10). Doi: 10.3390/nu10101461.
- Caballero-Martín, S., Sánchez-Gómez de Orgaz, C, y Sánchez-Luna, M. (2021). *Estudio de calidad de la pasteurización Holder de leche materna donada en una unidad de nutrición personalizada neonatal*. Anales de Pediatría. Vol.96(4). Doi: [/10.1016/j.anpedi.2021.01.019](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.01.019)
- Calixto-González, R., González-Jiménez, M.A., Bouchan-Valencia, P., Paredes-Vivas, L.Y., Vásquez-Rodríguez, S. y Cébulo-Vásquez, A. (2011). *Importancia clínica de la leche materna y transferencia de células inmunológicas al neonato*. Revista de Perinatología y Reproducción Humana. Vol.25 (2). <https://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2011/ip112h.pdf>

- Carvajal-Encina, F. y Aparicio-Rodrigo, M. (2021). *La combinación de simbióticos Lactobacillus spp y Bifidobacterium parece la más eficaz en el tratamiento de recién nacidos prematuros. Evidencia en pediatría. Vol.17(29).* https://evidenciasenpediatria.es/files/41-14000-RUTA/29_AVC_Simbioticos.pdf
- Castadeña-Guillot, C. (2021). *Microbiota intestinal y los primeros 1000 días de vida. Revista Cubana de Pediatría. Vol. 93(3).* <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v93n3/1561-3119-ped-93-03-e1382.pdf>
- Castillo-Escandón, V., Fernández-Michel, S.G., Cueto-Wong, M.C. y Ramos-Clamont-Montfort, G. (2019). *Criterios y estrategias tecnológicas para la incorporación y supervivencia de probióticos en frutas, cereales y sus derivados.* Universidad Nacional Autónoma de México. Doi: 10.22201/fesz.23958723e.2019.0.173.
- Castro-Delgado, O.E., Salas-Delgado, I., Acosta-Argoty, F.A., Delgado-Noguera, M. y Calvache, J.A. (2016). *Muy bajo y extremo bajo peso al nacer.* Revista Pediatría. Vol. 49(1). Doi: [10.1016/j.rcpe.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.02.002)
- Chi, C., Li, C., Buys, N., Wang, W., Yin, C, y Sun, J. (2021). *Effects of probiotics in preterm infants: a network meta-analysis.* American Academy of Pediatrics. Vol. 147(1). Doi: 10.1542/peds.2020-0706
- Clinical Info. (s.f). *Cepa.* Glosario del VIH/SIDA. <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/cepa>
- Collado, M.C., Ben-Amor, K., Salminen, S., Knol, J. y Martin, R. (2018). *El uso de probióticos durante los primeros 1000 días de vida.* (1ª edición). Asociación Civil Davone para la Nutrición, la salud y la calidad de Vida. CABA, Argentina.

<https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/05b44845f8d306fb60c528ed86a6178c.pdf>

Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. (2016). *Lactancia materna en cifras: tasas de inicio y duración de la lactancia en España y otros países.*

<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>

Denkel, L.A., Schwab, F., Garten, L., Geffers, C., Gastmeier, P. y Piening, B. (2016). *Protective effect of dual-strain probiotics in preterm infants: a multicenter time series analysis.*

Vol.11(6). Doi: 10.1371/journal.pone.0158136

Deyde. (s. f). *Datos sociodemográficos.* <https://www.datacentric.es/datos-sociodemograficos/>

Dionisio- Malpartida, E., y García-Garay, E.F. (2018). *Eficacia del uso de probióticos para la reducción de la morbilidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.* [Tesis de grado, Universidad Privada Norbert Wiener]. Repositorio institucional.

<http://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/2329/ESPECIALIDAD%20-%20Dionisio%20-%20Garcia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Edo-Jimeno, M.J. (2016). *Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos en pediatría.*

Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria. Vol.46. (3). ISSN-e1696-358x

Esaiassen, E., Hjerde, E., Cavanagh, J.P., Skov-Simonsen, G. y Klingerberg, C. (2017).

Bifidobacterium Bacteremia: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity. Journal of Clinical Microbiology. Vol. 55(7). Doi:

10.1128/JCM.00150-17

Escalona-Gutiérrez, P. (2018). *Enterocolitis necrotizante*. Revista Médica Sinergia. Vol 3 (4).
ISSN:2215-4523.

European Foundation of the Care of Newborn Infants [EFCNI]. (2010). *Informe de eficiencia corporative de la UE 2009/2010*. https://www.efcni.org/wp-content/uploads/2018/03/COVER_EFCNI_report_TOO_LITTLE_TOO_LATE_Spanish_version.pdf

Fleitas-Colman, L.V. (2019). *Características epidemiológicas de los recién nacidos internados con enterocolitis necrotizante en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Materno Infantil de Santísima Trinidad, durante el periodo comprendido de junio de 2016 a junio de 2018*. [Trabajo de investigación para la especialización en Neonatología, Universidad Nacional de Caaguazú]. Repositorio institucional. <http://repositorio.fcmunca.edu.py/jspui/bitstream/123456789/147/1/LILIAN%20VICTORIA%20FLEITAS%20COLMAN.pdf>

Furzán, J.A. (2014). *Nacimiento por cesárea y pronóstico neonatal*. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Vol.77(2). ISSN 0004-0649.

Fustiñana, C.A. (2011). *Fisiopatología de la enterocolitis necrotizante*. Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires. Vol. 31 (4). https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/57/pdf/57_revision_nec_mar12.pdf

García, H., Martínez-Muñoz, A.N., y Peregrino-Bejarano, L. (2014). *Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/ims142f.pdf>

- Garwolńska, D., Namiesnick, J., Kot-Wasik, A., y Hewelt-Belka, W. (2018). *Chemistry of Human Breast Milk- A comprehensive review of the composition and role of milk metabolites in child development*. Journal of Agriculture and Food Chemistry. Vol.14(45). Doi: [10.1021/acs.jafc.8b04031](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04031)
- Gasque-Góngora, J.J. (2015). *Revisión y actualización de enterocolitis necrosante*. Revista Mexicana de Pediatría. Vol.82(5). <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp155f.pdf>
- Gasque-Góngora, J.J. y Gómez-García, M.A. (2012). *Nutrición enteral en un recién nacido prematuro*. Revista Mexicana de Pediatría. Vol.79(3). <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp123h.pdf>
- Goldstein, E.J.C., Tyrrell, K.L. y Citron, D.M. (2015). *Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities*. Clinical Infectious Diseases. Vol.70(2). Doi: 10.1093/cid/civ072.
- Gómez-Gómez, M., Danglot-Banck, C. y Aceves-Gómez, M. (2012). *Clasificación de los niños recién nacidos*. Revista Mexicana de Pediatría. Vol.79. (1). <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp121g.pdf>
- González-Rodríguez, R. I., Jiménez-Escobar, I., y Gutiérrez-Castellón. P. (2020). *Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud*. Gaceta Médica de México. 156 (Supl 3) Doi:10.24875/GMM.M20000439.https://www.gacetamedicademexico.com/files/es/gmm_20_156_supl_3_058-066.pdf

González de Dios, J. y Gonzalez-Muñoz, M. (2013). *Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; ¿to NEC or not to NEC?, ésta es la pregunta*. Nutrición Hospitalaria. Vol.28(6). ISSN 0212-1611.

Guier-Musmani, A. (2016). *Estudio de caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica de pacientes abordados por sepsis nosocomial presuntiva en el servicio de cuidado intensivo neonatal (SECIN) Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” entre octubre 2015 y marzo 2016*. [Tesis para la especialidad en Neonatología, Universidad de Costa Rica]. Repositorio institucional. <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/10125/1/40795.pdf>

Guzmán-Cabañas, J.M. y Ruiz-González, M.D. (2012). *Prevención de la enterocolitis necrotizante en el recién nacido*. Anales de Pediatría Continuada. Vol.10(5). Doi: [10.1016/S1696-2818\(12\)70102-6](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(12)70102-6)

Hernández-Hernández, A., Coronel-Rodríguez, C. y Gil-Vázquez, J.M. (2020). *Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad*. Pediatría integral. Vol. XXIV. (3). (pág. 151-165). ISSN: 2695-6640.

Instituto Nacional de Estadística y Censos. [INEC]. (2021). *Mortalidad infantil y evolución reciente 2021. I semestre datos preliminares*. Vol.1. <https://www.inec.cr/sites/default/files/documentos-biblioteca-virtual/replacerv-bmi-1semestre2021.pdf>

Lattari-Balest, A. (2021). *Recién nacido prematuro*. Universidad de Pittsburgh. <https://www.msmanuals.com/es-cr/hogar/salud-infantil/problemas-generales-del-reci%C3%A9n-nacido/reci%C3%A9n-nacido-prematuro>

- Le Doare, K., Holder, B., Bassett, A. y Pannaraj, P. (2018). *Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota immunity*. Doi: [10.3389/fimmu.2018.00361](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00361)
- López-Lavinto, L.L. (2019). *Correlación entre el uso de probióticos y enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino en una clínica privada, periodo 2019*. [Trabajo académico, Universidad Científica del Sur]. Repositorio institucional. <https://repositorio.cientifica.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12805/1047/TA-Lopez%20L.pdf?sequence=1>
- Lozada-López, J.K. (2021). *Microencapsulación del probiótico Saccharomyces cerevisiae var. Boulardii mediante secado por aspersión con polímeros Eudragit®*. [Trabajo de Titulación, Universidad Técnica de Ambato]. Repositorio institucional. <http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/32109/1/BQ%20252.pdf>
- Maguiña-Vargas, C. (2016). *Infecciones nosocomiales*. Acta Médica Peruana. Vol.33. (3). ISSN 1728-5917.
- Martínez-García, D. (2018). *Análisis de las prácticas de alimentación enteral en el recién nacido prematuro*. [Tesis de grado, Universidad de Cantabria]. Repositorio institucional. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14956/Mart%C3%ADnez%20Garc%C3%ADa%2C%20Diana.pdf?sequence=1>
- Mendoza-Tascón, L.A., Claros-Benítez, D.I., Mendoza-Tascón, L.I., Arias-Guatibonza, M.D. y Peñaranda-Ospina, C.B. (2016). *Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro*. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. Vol.81. (4). Doi: 10.4067/S0717-75262016000400012

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2021). *Comisión Nacional de Lactancia Materna de Costa Rica*. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/ministeriodesaludbk/index.php/comisiones/lactancia-materna>

Montero-Aguilera, A., Ferrer-Montoya, R., Paz-Delfin, D., Pérez-Dajaruch, M. y Díaz-Fonseca, Y. (2019). *Riesgos maternos asociados a la prematuridad*. *Multimed*. Vol.23(5). ISSN 1028-4818.

Morales-López, S., Colmenares-Castaño, M., Cruz-Licea, V., Iñarritu-Pérez, M.C., Maya-Rincón, N., Vega-Rodriguez, A. y Velasco-Lavín, M.R. (2022). *Recordemos lo importante que es la lactancia materna*. Vol.65(2). <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2022/un222c.pdf>

Morales-Tobón, P.A. (2016). *Determinación de calidad de la leche humana recolectada de madres donantes en el servicio de banco de leche humana del Hospital Regional de Cobán "Hellen Lossi De Laugerud", Alta Verapaz*. [Tesis de maestría, Universidad de San Carlos de Guatemala]. Repositorio Institucional. <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/MANA45.pdf>

National Institute of Health [NIH]. (s.f). *Probiótico*. <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=probi%C3%B3tico>

National Institute of Health [NIH]. (s.f). *Terapia nutricional médica*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-nutricional-medica>

Noreña- Álvarez, L.A. (2019). *Factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal en el cuidado del prematuro del servicio de neonatología de un hospital de Huacho, 2019*.

[Tesis de posgrado, Universidad Peruana Unión]. Repositorio institucional.
http://200.121.226.32:8080/bitstream/handle/20.500.12840/2889/Luz_Trabajo_Especialidad_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Organización Mundial de la Salud. (2018). *Nacimientos prematuros*.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Mejorar la supervivencia y bienestar de los niños*.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>

Organización Panamericana de la Salud. (2012). *Prematuros: 15 millones de bebés nacen demasiado pronto*. <https://www.paho.org/es/noticias/2-5-2012-prematuros-15-millones-bebes-nacen-demasiado-pronto>

Parra-Llorca, A. (2021). *Influencia del procesamiento de la leche humana donada sobre la microbiota intestinal, la expresión genómica y el equilibrio oxidativo en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional*. [Tesis de doctorado, Universidad de Valencia]. Repositorio Institucional.
<https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=QDV%2Fxi%2BvSgc%3D>

Paredes-Lascano, P., Ruiz-Chaves, P., Izurieta-Mera, L. y Bravo-Paredes, A. (2020). *Usos clínicos de los probióticos en pediatría*. *Mediciencias UTA*. Doi: 10.31243/mdc.uta.v4i2.355.2020

Pérez-Verea, L., Fernández-Ferrer, A., Olivera-Reyes, Y., Puig-Miranda, Y. y Rodríguez-Méndez, A. (2019). *Infecciones nosocomiales y resistencia antimicrobiana*. *Revista*

Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2019/cie191b.pdf>

Piedrasanta-Rodríguez, K.A. (2014). *Determinación del valor calórico y grados de acidez Dornic del calostro y su relación con el estado nutricional de puérperas del Hospital Nacional de Totonicapán*. [Tesis de grado, Universidad Rafael Landívar]. Repositorio institucional. <http://biblio3.url.edu.gt/Tesario/2014/09/15/Piedrasanta-Karin.pdf>

Rondon, L., Añez-Zavala, R.M., Salvatierra-Hidalgo, A., Meneses-Barrios, R.T. y Heredia-Rodríguez, M.T. (2015). *Probióticos generalidades*. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Vol.78(4). ISSN 0004-0649.

Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C. y Baptista-Lucio, P. (2014). *Metodología de la investigación*. (Mc Graw Hill, 6ta ed.). <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>

Salvia-Roigés, M.D. (2013). *Prematuridad y tipo de parto. Valoración de riesgo/beneficio*. http://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso00943/Temario/M1/T6/pdf/Prematuridad%20y%20tipo%20de%20parto_valoraci%C3%B3n%20riesgo_beneficio.pdf

Sánchez, L. y Tromps, J. (2014). *Caracterización in vitro de bacterias ácido-lácticas con potencial probiótico*. Revista Salud Animal. Vol.36. (2). ISSN 0253-570X.

Serrano-San Martín, E. (2019). *Lactancia materna: método preventivo en la aparición de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros*. [Tesis de grado, Universidad de Cantabria, España]. Repositorio institucional. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/20082/SERRANO%20SAN%20MARTIN%20c%20ESTHER.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Sociedad Española de Neonatología. (2014). *Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer*. <http://www.ugr.es/~juberos/Curriculum/Recomendac%20probioticos.pdf>

Soto-Alfán, C.A., Gálvez-Ortega, P. y Torreblanca-Brun, G.A. (2017). *Uso de probióticos como profilaxis de enterocolitis necrotizante en neonatos: revisión temática profilaxis probiótica de enterocolitis necrotizante en recién nacidos*. Revista Pediatría Electrónica. Vol. 14 (4). ISSN 0718-0918.

Suárez-Rodríguez, M. y Solís-Sánchez, G. (2021). *Probióticos y enterocolitis necrotizante: ¿dónde estamos en el 2021. Evidencias en pediatría*. https://evidenciasenpediatria.es/files/41-14052-RUTA/27_Editorial_Probioticos.pdf

Suárez-Rodríguez, M., Iglesias-García, V., Ruiz-Martínez, P., Lareu-Vidal, S., Caunedo-Jiménez, M., Martín-Ramos, S, y García-López, E. (2021). *Composición nutricional de la leche materna donada según el periodo de lactancia*. Nutrición Hospitalaria. Vol. 37(6). ISSN 1699-5198.

Tenesi, M.S. (2019). *Revisión sistemática de los cambios químicos producidos en la composición de la leche humana luego de la pasteurización Holder. Bases para adecuar la fortificación y/o suplementación de nutrientes*. [Tesis de grado, Universidad Nacional de la Plata]. Repositorio institucional. http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/79064/Documento_completo.pdf?sequence=1

Ticona-Tina, R. (2017). *Complicaciones en neonatos prematuros, que recibieron nutrición parenteral. Hospital de Ayacucho (Octubre-Diciembre 2017)*. [Tesis de grado,

Universidad Nacional del Altiplano-Puno]. Repositorio Institucional.
http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6436/Ticona_Tila_Raul.pdf?sequence=1&isAllowed=y

UNICEF. (2021). *UNICEF y OPS hacen un llamado conjunto a promover la lactancia materna como responsabilidad de todos y todas.* <https://www.unicef.org/costarica/comunicados-prensa/unicef-y-ops-hacen-llamado-conjunto-promover-la-lactancia-materna#:~:text=Este%20llamado%20conjunto%20se%20enmarca,para%20eliminar%20la%20desnutrici%C3%B3n%20infantil>.

UNICEF. (2011). *Encuesta Nacional de Hogares 2010: análisis del módulo de la lactancia materna.* https://www.ministeriodesalud.go.cr/ministeriodesaludbk/gestores_en_salud/lactancia/documentos/CLM_modulo_encuesta_INEC_Indicadores_lm_costa_rica.pdf

Zamudio-Vásquez, V.P., Ramírez-Mayans, J.A., Toro-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E, Cadena-León, J.F. y Cázares-Méndez, J.M. (2017). *Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría.* Revista Pediátrica de México. Vol. 38(1). Doi: [10.18233/APM1No1pp49-621323](https://doi.org/10.18233/APM1No1pp49-621323)

ABREVIATURAS

AGCc= Ácidos grasos de cadena corta

BAL = Bacterias ácido-lácticas

ECN = Enterocolitis necrotizante

EG= Edad gestacional

GE= Grupo estudio

GC= Grupo control

INEC = Instituto Nacional de Estadística y Censos

IgA = Inmunoglobulina A

Kcal = Kilocalorías

LM = Leche materna

OMS =Organización Mundial de la Salud.

OLH = Oligosacáridos

NP= Nutrición parenteral

RNP= Recién nacido pretérmino/prematuro

SEG =Semanas de edad gestacional

TGI = Tracto gastrointestinal

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

UCIN = Unidad de cuidados intensivos neonatales

UFC= Unidades formadoras de colonias

VC= Vía Cesárea

VG= Vía vaginal

VO= Vía oral

ANEXOS

ANEXO 1. Bibliografía de los artículos seleccionados

Arandía-Valdez, R., Camacho-Arnez, M., y Fernández-Ríos, E. (2010). *Uso de probióticos enterales para reducir la incidencia y gravedad de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento en unidad de cuidados intensivos neonatales del materno infantil "German Urquidi"*. Gaceta Médica Boliviana. Vol. 33(2). ISSN 2227-3662.

Bonsante, F., Lacobelli, S., y Bernard-Gouyon, J. (2012). *Routine probiotic use in very preterm infants: retrospective comparison of two cohorts*. American Journal of Perinatology. Vol. 30 (1). Doi: [10.1055/s-0032-1321498](https://doi.org/10.1055/s-0032-1321498)

Duque-Braga, T., Alves-Pontes da Silva, G., Cabral de Lira, P.I., y de Carvalho-Lima, M. (2011). *Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial*. American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 93 (1). Doi: [10.3945/ajcn.2010.29799](https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29799)

Güney-Varal, I., Köksal, N., Özkan, H., Bağcı, O., y Dogan, P. (2017). *The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit*. The Turkish Journal of Pediatrics. Vol. 59(1). Doi: [10.24953/turkped.2017.01.003](https://doi.org/10.24953/turkped.2017.01.003)

Gutierrez- Escarate, C., Bustos-Medina, L., Caniulao-Ríos, K., Taito-Antivil, C., Gallegos-Casanova, Y., y Silva-Beltrán, C. (2021). *Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500*

gramos o de 32 semanas. Archivos Argentinos de Pediatría. Vol. 119(3).

<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n3a08.pdf>

Hunter, C., Dimaguila, M.A., Gal, P., Wimmer, J.E., Laurence-Ransom, J., Carlos, R.Q., Smith, M., y Davanzo, C. (2012). *Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis*. BMC Pediatris. Vol.12. (142). Doi: [10.1186/1471-2431-12-142](https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-142)

Janvier, A., Malo, J.B., y Barrington, K.J. (2014). *Cohort study of probiotics in a North America neonatal intensive care unit*. The Journal of pediatrics. Vol. 164(5). Doi: [10.1016/j.jpeds.2013.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.025)

Patole, S., Keil, A.D., Chang, A., Nathan, E., Doherty, D., Simmer, K., Esvaran, M., y Conway, P. (2014). *Effect of Bifidobacterium breve M-16V supplementation on fecal bifidobacteria in preterm neonates--a randomised double-blind placebo-controlled trial*. PLoS One. Vol.3. (9). Doi: [10.1371/journal.pone.0089511](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089511)

Repa, A., Tannhauser, M., Endress, D., Weber, M., Kreissl, A., Binder, C., Berger, A., y Haiden, N. (2015). *Probiotics (Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula[corrected]*. Pediatric Research. Vol. 77. (2). Doi: [0.1038/pr.2015.218](https://doi.org/10.1038/pr.2015.218)

ANEXO 3. Declaración jurada

DECLARACIÓN JURADA

Yo Viviana Cambronero Molina, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 3 0525 0377 egresada de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: “Beneficios de la leche materna y probióticos en bebés prematuros para prevenir la enterocolitis necrotizante, infecciones intrahospitalarias y mortalidad una revisión sistemática: Costa Rica, 2022”, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 8 días del mes de agosto del año dos mil veintidós.

Viviana Cambronero M

Firma del estudiante

Cédula: 3 0525 0377.

ANEXO 4. Carta de aprobación de la tutora

CARTA DE APROBACION DEL TUTOR

San José, 8 de agosto del 2022.

Carolina Brenes
Encargada de Tesis
Universidad Hispanoamericana

Estimada Carolina:

La estudiante VIVIANA CAMBRONERO MOLINA, cédula de identidad número 3 0525 0377, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA Y PROBIÓTICOS EN BEBÉS PREMATUROS PARA PREVENIR LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS Y MORTALIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA COSTA RICA, 2022, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición. En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por las postulantes, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINALIDAD DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	19%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100	98

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



Dra. Kathryn von Saalfeld Kostka
Número de cédula 1-0944-0530
Carné Profesional CPN 817-11

ANEXO 5. Carta de aprobación del lectora

San José, 7 de setiembre, 2022

Señores

Universidad Hispanoamericana

Sede Aranjuez

Estimados Señores

Como docente universitaria y en calidad de lectora de la tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición, titulada: **"BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA Y PROBIÓTICOS EN BEBÉS PREMATUROS PARA PREVENIR LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS Y MORTALIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA COSTA RICA, 2022."** a cargo de la estudiante Viviana Cambroneró Molina; hago constar que he revisado y aprobado el documento, según los lineamientos académicos de la Universidad Hispanoamericana, para ser presentado, como requisito final de graduación.

Atentamente,



Dra. Ingrid Cerna Solís. Nutricionista

CPN-Cód: 248-10

Profesora Universidad Hispanoamericana

ANEXO 6. Autorización de publicación.

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION

San José, 8 setiembre 2022

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

La suscrita Viviana Cambronero Molina con número de identificación 3 0525 0377 autora del trabajo de graduación titulado: "**Beneficios de la leche materna y probióticos en bebés prematuros para prevenir la enterocolitis necrotizante, infecciones intrahospitalarias y mortalidad una revisión sistemática: Costa Rica, 2022**", presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente, Viviana Cambronero Molina

Viviana Cambronero M

Firma

3 0525 0377

Documento de Identidad