

# HOT TOPICS NEONATOLOGÍA

AÑO 2025

Autora: Inés Santana Riesco (MIR R4 de Pediatría)  
Revisado por: Dr. Honorio Sánchez Zaplana  
(Neonatólogo)  
Hospital Universitario Dr. Balmis de Alicante

# ÍNDICE

- ✓ **Actualización nº 1:** Empleo de probióticos en los prematuros
- ✓ **Actualización nº 2:** Prevención de displasia broncopulmonar
- ✓ **Actualización nº 3:** La importancia del seguimiento en Neonatología
- ✓ **Actualización nº 4:** Una nueva visión de la sepsis neonatal
- ✓ **Actualización nº 5:** Novedades en la displasia broncopulmonar

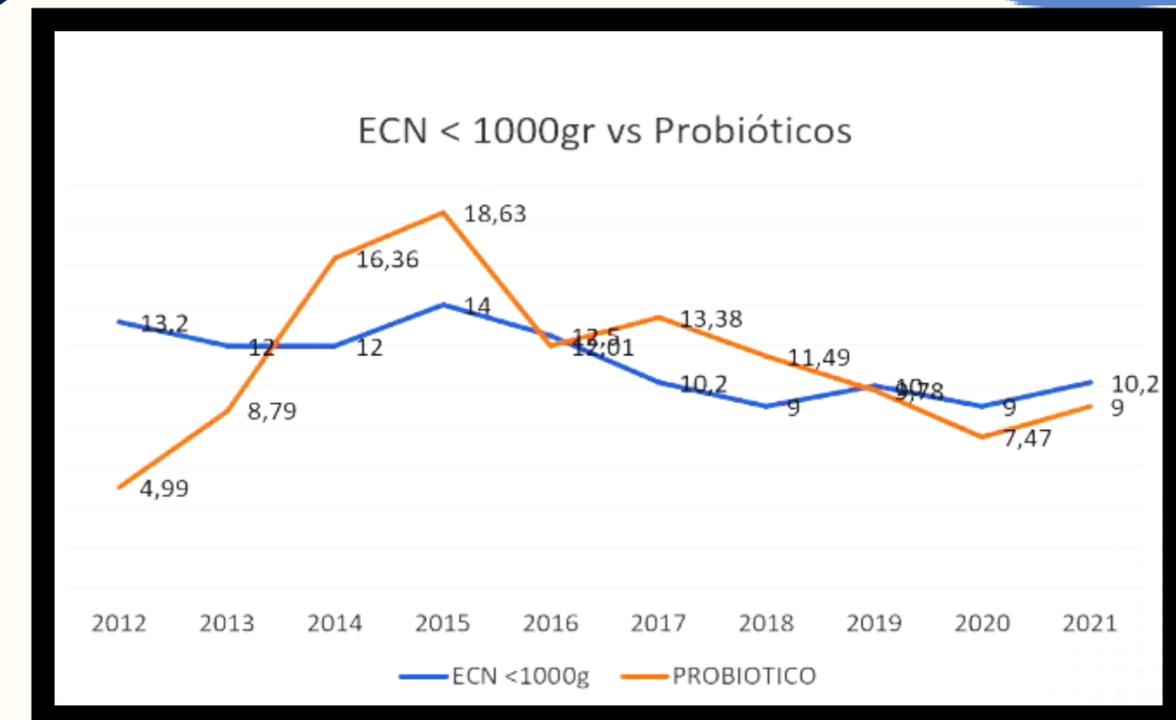


# **#1. PROBIÓTICOS EN PREMATUROS**

## Punto clave:

La suplementación con probióticos impacta sobre la composición del microbioma en los prematuros...

Una alteración en el mismo es uno de los muchos factores desencadenantes de la enterocolitis necrotizante (ECN), por lo que su empleo contribuye a una **disminución del desarrollo de ECN y sus causas de mortalidad**



- Su empleo es cada vez mayor en todas las UCIN a nivel mundial, demostrándose mayor beneficio que riesgo
- La evidencia en cuanto a su empleo es baja por alta heterogeneidad de los estudios, siendo necesarios más ensayos clínicos aleatorizados en grandes prematuros
- Existen varias cepas de probióticos, cada una con una función. Los productos más empleados son los multicepa, en concreto, la combinación de Bifidobacterium y Lactobacillum
- Hay una ausencia de regulación clara, dudas sobre los controles de calidad y seguridad (etiquetado más preciso, minimizar riesgo de contaminación cruzada..) sobre este tipo de agentes bioterapéuticos vivos
- Son poco frecuentes los efectos adversos de los probióticos (warning FDA: sepsis y fallecimiento en un RNPT <1000g por la misma cepa de probiótico empleado)



# GUÍAS INTERNACIONALES

VIII CONGRESO PRESENCIAL Y VIRTUAL MADRID 12 FEBRERO 2025

## A FAVOR

ESPGHAN y EFCNI

Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI

Chris H. P. van den Akker<sup>1,2</sup> | Nicholas D. Embleton<sup>3</sup> | Alexandre Lapillonne<sup>4,5</sup> | Walter A. Mihatsch<sup>6,7,8</sup> | Silva Salvatore<sup>9</sup> | Roberto B. Canani<sup>10</sup> | Ener C. Dinleyici<sup>11</sup> | Magnus Domellöf<sup>12</sup> | Alfredo Guarino<sup>13</sup> | Pedro Gutiérrez-Castrellón<sup>14</sup> | Iva Hojsak<sup>15</sup> | Flavia Indrio<sup>16</sup> | Alessia Mosca<sup>17</sup> | Rok Oret<sup>18</sup> | Johannes (Hans) B. van Goudoever<sup>19</sup> | Zvi Weizman<sup>20</sup> | Silke Mader<sup>21</sup> | Luc J. L. Zimmermann<sup>22</sup> | Raanan Shamir<sup>23</sup> | Yvan Vandenberg<sup>24</sup> | Hanna Szajewska<sup>25</sup>

van den Akker CHP, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024

- Recomendaciones Buenas Prácticas de Fabricación
- No usar probióticos que produzcan D-lactato
- Usar cepas que no sean resistentes a ATB
- Usar sólo cepas con demostrada efectividad
- **No rutinario, pero sí valorarlo en función beneficio/riesgo**

Asociación Americana Gastroenterología

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES American Gastroenterological Association  
AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders

Su et al. *Gastroenterology* 2020.

- **Recomienda probiótico para prevención ECN**
- Lactobacillus spp + Bifidobacterium spp, B animalis subsp lactis, L reuteri y L rhamnosus

Sociedad Canadiense de Pediatría

Position Statement  
Using probiotics in paediatric populations  
Rilla Schneider MD, Ana Sant'Anna MD  
Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee, Ottawa, Ontario, Canada

Schneider R. *Paediatrics & Child Health*, 2022

- Probioticos multicapa
- **Prevención NEC en >1000gr**
- Los ECAs son poco concluyentes

María Moreno Samos. Hot Topics Neonatología 2025

HOT TOPICS EN NEONATOLOGÍA



# GUÍAS INTERNACIONALES



## EN CONTRA

Academia Americana de Pediatría

Use of Probiotics in Preterm Infants

Brenda Poindexter MD, MS, FAAP, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN

Poindexter B, *Pediatrics*. 2021



- No aprobado por la FDA
- Consentimiento a los padres
- **No usar rutinario en < 1000gr.**

HOT TOPICS EN NEONATOLOGÍA



# ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

MADRID 12 FEBRERO 2025



↓ ECN ≥ II en > 1000g

PROPREAMS 2013  
• N=1310  
• <32sem  
• Propreams®

IN PROGRESS

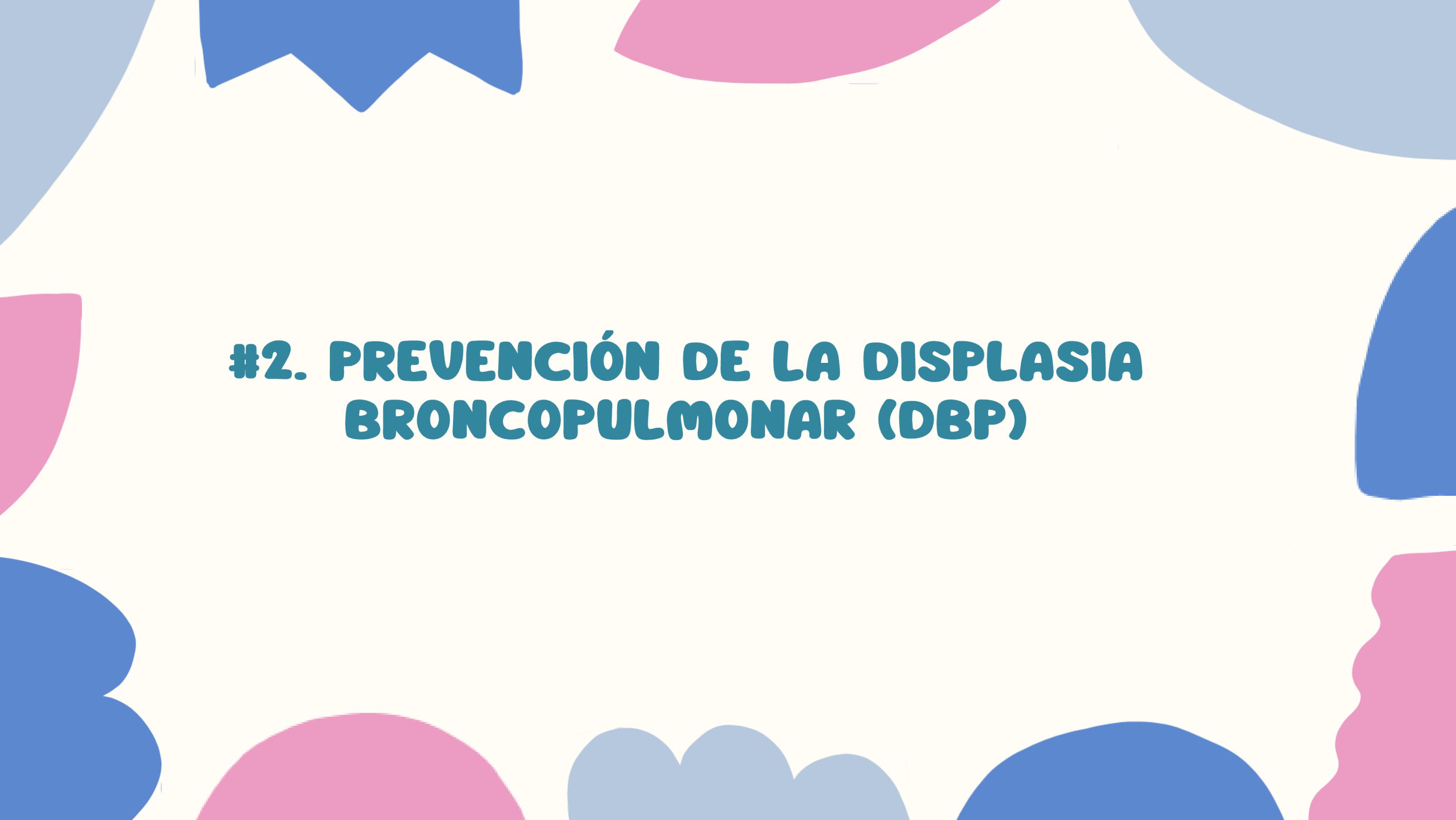
PEPS 2026  
• N=1620  
• <28sem  
• Propreams®



PIPS 2016  
• N=1099  
• <31sem  
• B. Breve

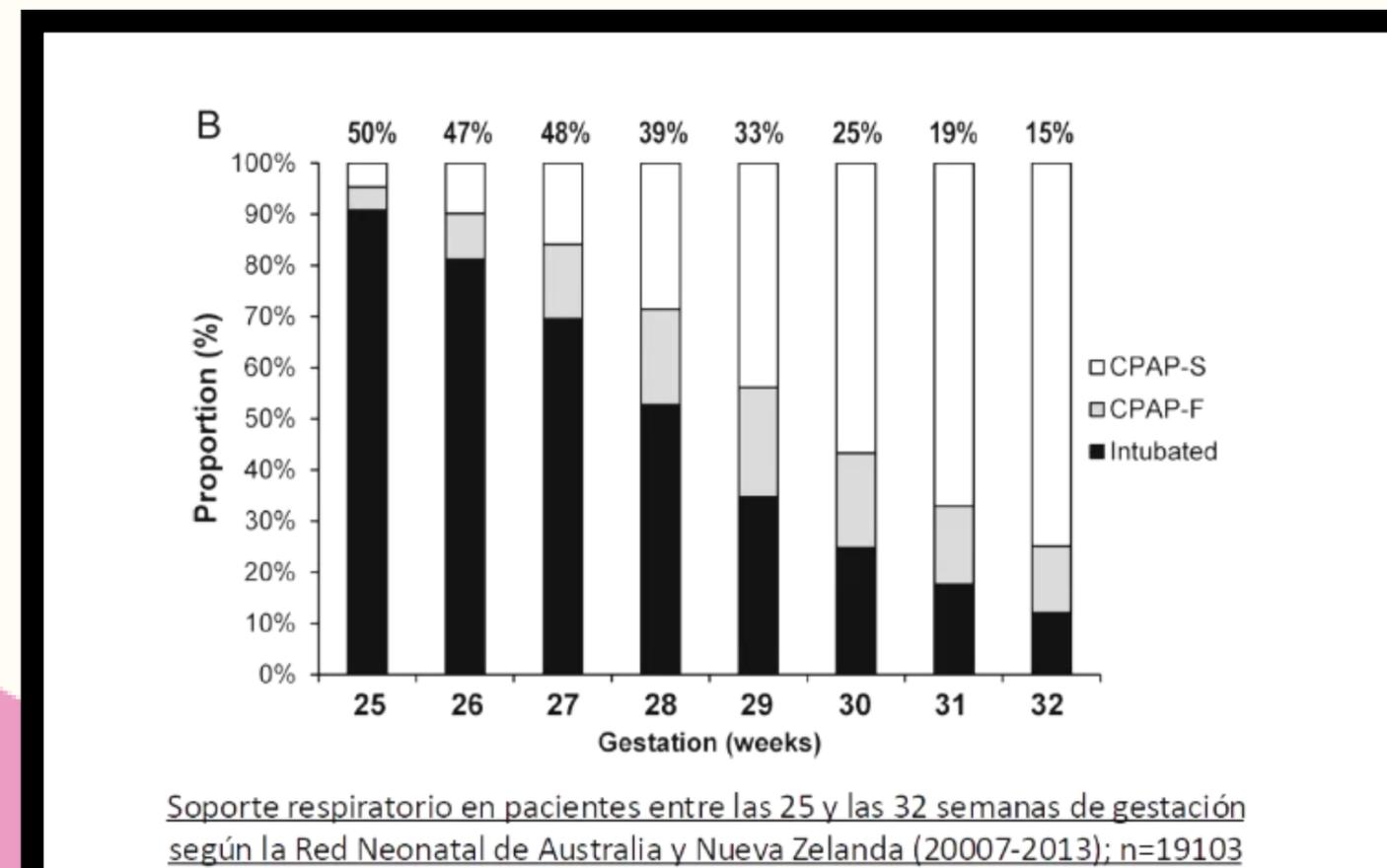
CONNECTION 2024

- **Ensayo más grande realizado** sobre un producto bioterapéutico en prematuro
- Beneficio de IBP-9414 en **ECN y tolerancia digestiva** con reducción significativa del riesgo de **muerte** por cualquier causa.
- **1º Estudio que demuestra reducción ECN < 1000g**
- No problemas de seguridad (Lactobacillus reuteri nunca se encontró en hemocultivos realizados por sospecha clínica de sepsis)
- **Estándares FDA como medicamento**



## **#2. PREVENCIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)**

- La tendencia actual es a una optimización del empleo de la VMNI para asegurar una mayor protección pulmonar
- Existe una relación directa del empleo de VMI con el desarrollo de DBP. Cuanto mayor es la duración de VMI, mayor es el riesgo de DBP y de alteraciones en la función pulmonar en edad escolar en un futuro
- En RNPT <25 sg hasta el 90% precisan IOT y en <28 sg un 50%. En estos casos es necesaria la implementación de estrategias de protección pulmonar en VMI



# VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA PROTECTORA

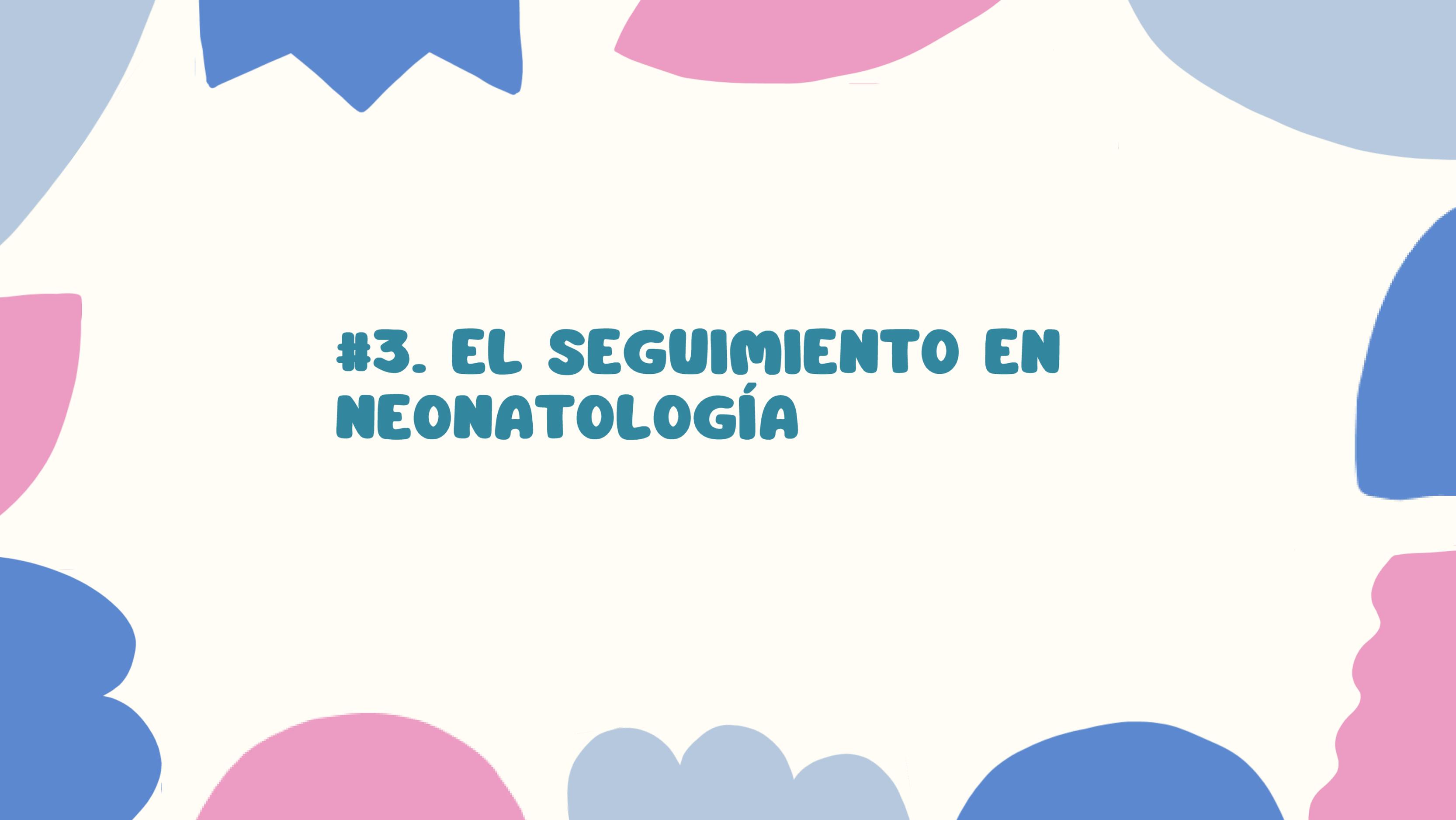
- **Estrategias de protección pulmonar con VMI:**
  - Disminución de la duración de la VMI y lograr una extubación precoz, si posible
  - Utilización de modalidades sincronizadas
  - La ventilación con volumen garantizado (menor variabilidad de volumen tidal logra beneficio)
  - Volúmenes corriente bajos--> disminución de la sobredistensión pulmonar y volutrauma
  - Mantener adecuado reclutamiento pulmonar para evitar colapso alveolar
- **Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO):**
  - Fundamento: mantener presión constante en la vía aérea a volúmenes tidal por debajo del espacio muerto y a frecuencias muy altas, para mejorar la distensibilidad pulmonar en un pulmón inmaduro

## EXTUBACIÓN, ¿A QUÉ MODALIDAD?

- Según un metaanálisis en 2024, se ha demostrado que la extubación a presión positiva con CPAP reduce el fracaso en la extubación ya que permite un mejor reclutamiento pulmonar VS extubación sin ningún soporte respiratorio posterior o con gafas nasales
- No hay evidencia de a qué niveles de presión de CPAP extubar aunque extubar a niveles de CPAP altos (9-11 cmH<sub>2</sub>O) puede reducir el fracaso de extubación. Debemos manejar con precaución presiones altas (efectos a largo plazo)

## CPAP VS OAF

- Se observa un aumento en la prevalencia de la DBP y retinopatía de la prematuridad (ROP) con la aplicación del OAF en algunos estudios, sin embargo los resultados son heterógeneos y la evidencia es limitada
- Puede influir que el OAF es un soporte confortable del paciente y que se puede prolongar su uso en exceso, siendo la retirada más lenta
- No existe evidencia en menores de 28 semanas del uso de soporte respiratorio con OAF--> importancia de estudios que demuestren su seguridad en este grupo de la población
- La CPAP en pacientes estables puede ser una medida no farmacológica segura para promover el desarrollo pulmonar (podría promover el crecimiento pulmonar)



# **#3. EL SEGUIMIENTO EN NEONATOLOGÍA**

## ¿ POR QUÉ ES IMPORTANTE EL SEGUIMIENTO EN NEONATOLOGÍA?

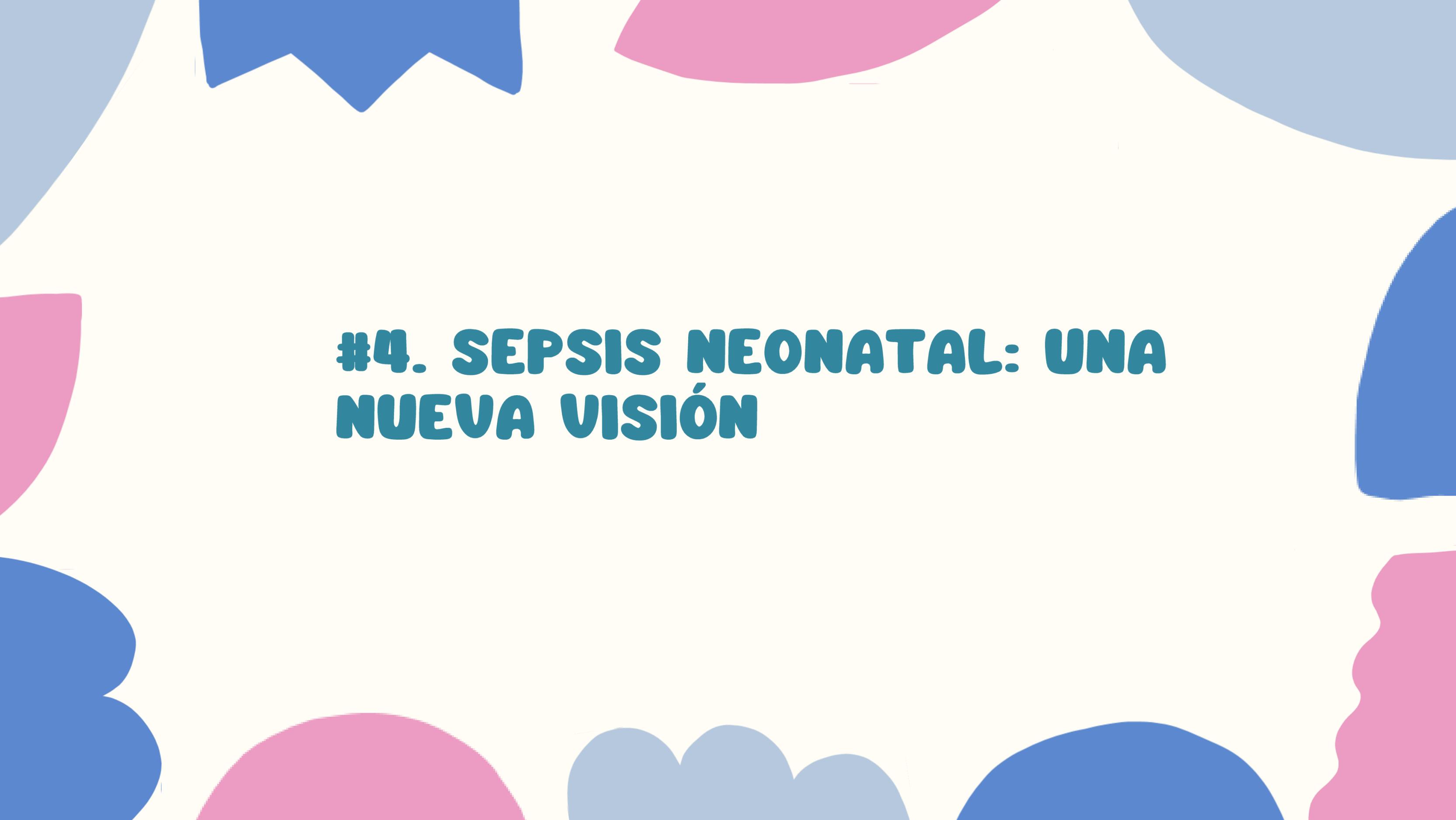
- Los nacimientos prematuros han aumentado de prevalencia (en torno al 11% actualmente)
- La supervivencia ha mejorado gracias a la Neonatología y el seguimiento posterior permite una intervención temprana y mejora en el pronóstico
- Es necesaria una atención integral para comprender las secuelas a largo plazo de los RNPT en la vida adulta (trastornos del neurodesarrollo, crónicos orgánicos, psiquiátricos, mortalidad en prematuros extremos..)
- En cuanto a habilidades sociales, los RNPT presentan mayores dificultades a la hora de iniciar relaciones sociales (personas más introvertidas...). Podrían beneficiarse de una intervención precoz individualizada además de intervención en el entorno (familiar, no retrasar la escolarización...)

## DETECCIÓN PRECOZ DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

- El fenotipo conductual del RNPT es un perfil consistente en dificultades socioemocionales a lo largo de infancia y adolescencia, presentando vulnerabilidad para padecer TEA, problemas de atención y TDAH... A menor edad gestacional, mayor prevalencia de TEA
- La AAP recomienda realizar pruebas de detección de síntomas de TEA a todos los pacientes además de vigilancia clínica de hitos del desarrollo 18-24 meses de edad
- El test más empleado es el m-CHAT modificado, sin embargo pueden existir falsos positivos en población muy prematura, con escaso VPP. Es útil para identificar población en riesgo, pero no es diagnóstico

## DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI)

- La PCI es la discapacidad motora más frecuente de la infancia. La prevalencia está disminuyendo, y es mayor en RNPT que en RNT
- Su diagnóstico es clínico (antecedentes personales + evaluación clínica de los movimientos generales) y existe evidencia en que puede detectarse de forma precoz (antes de los 24 meses)
- Esta detección temprana beneficia a los pacientes (mayor neuroplasticidad en los primeros años de vida) y a las familias (retrasar la conversación con los padres puede ser perjudicial y hacerlo de forma precoz mejora autonomía de las familias)



# **#4. SEPSIS NEONATAL: UNA NUEVA VISIÓN**

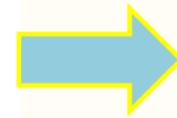
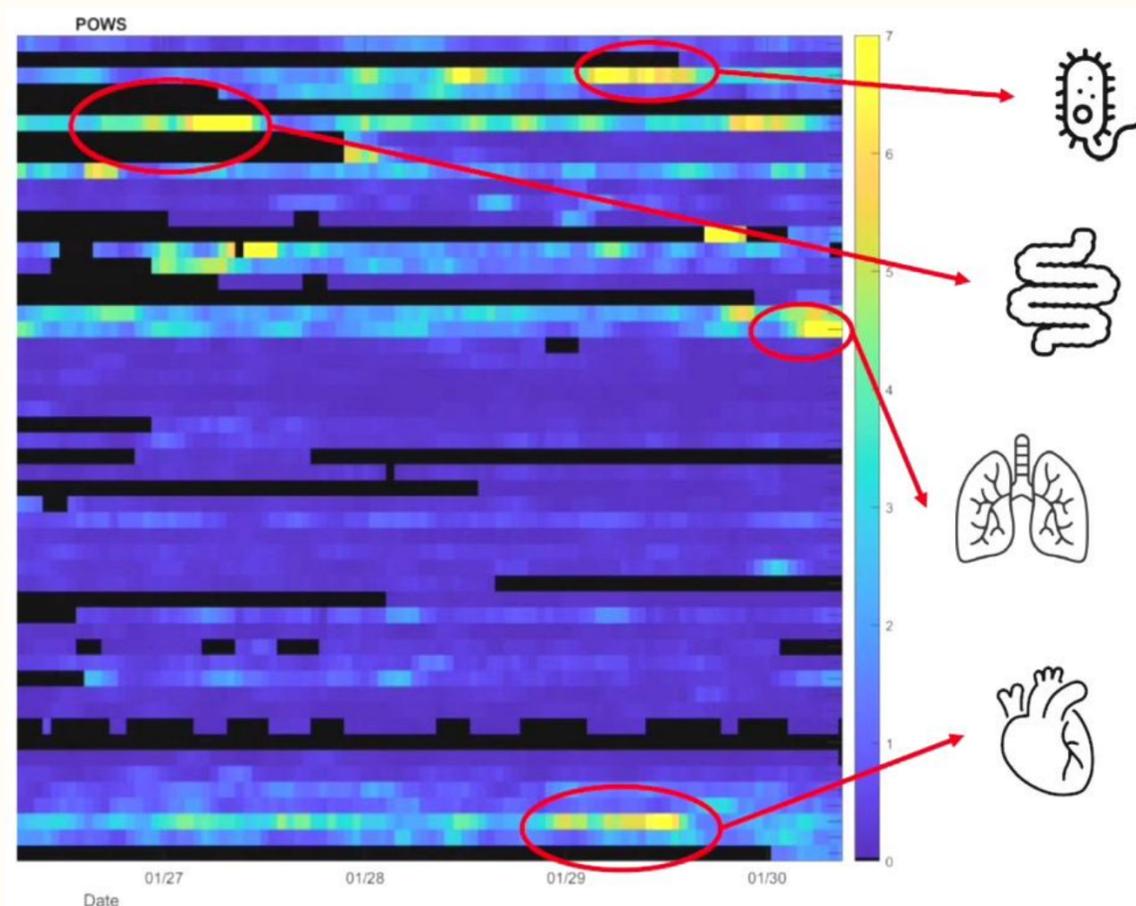
# SISTEMAS DE ALERTA BASADOS EN LA IA PARA PREDICCIÓN DE SEPSIS NEONATAL

## SISTEMA DE MONITORIZACIÓN HeRO

- Características de la frecuencia cardiaca horas o días previos al diagnóstico de sepsis: reducción de la variabilidad de la FC y/o desaceleraciones transitorias
- HeRO Score: predictor de riesgo de sepsis en las próximas 24 horas
- Cálculo mediante regresión logística multivariable según la desviación estandar del intervalo RR y su asimetría
- Visualización continua a pie de cama
- Ha demostrado tener un beneficio clínico en cuanto a reducción de la mortalidad secundaria a sepsis

# POWS: PULSE OXIMETRY EARLY WARNING SYSTEM

- Sistema de alarma precoz basado en pulsioximetría con monitorización predictiva para deterioro clínico



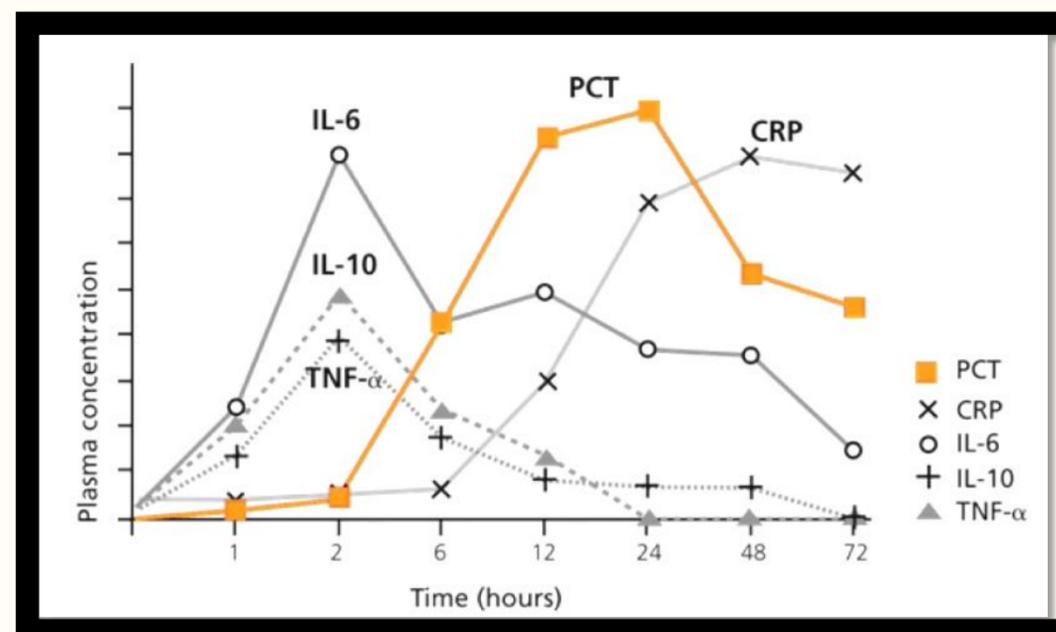
	Confirmed sepsis: 97 events, AUC 0.821
	NEC: 197 events, AUC 0.785
	Death: 27 events, AUC 0.759
	Intubation: 196 events, AUC 0.735

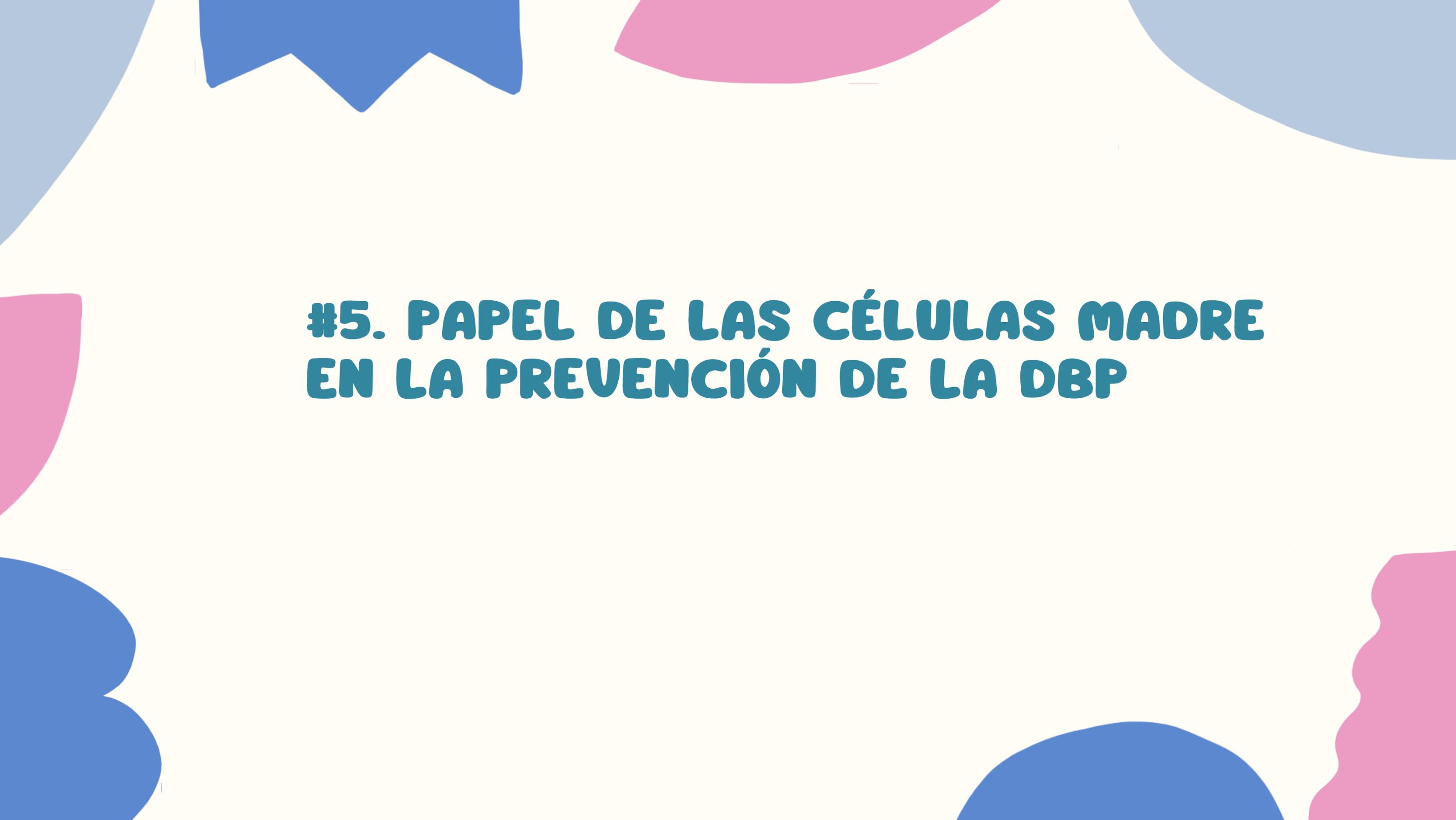
*Se trata de un mapa de color en el que cada fila es una cama y la gama de colores indica riesgo de padecer NEC, fallo cardiorrespiratorio etc. Elevado valor predictivo negativo cuando no existe ninguna alarma, sí que puede haber falsos positivos*

# REACTANTES DE FASE AGUDA EN LA EVALUACIÓN DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ

## Biomarcadores para la evaluación de sepsis neonatal precoz

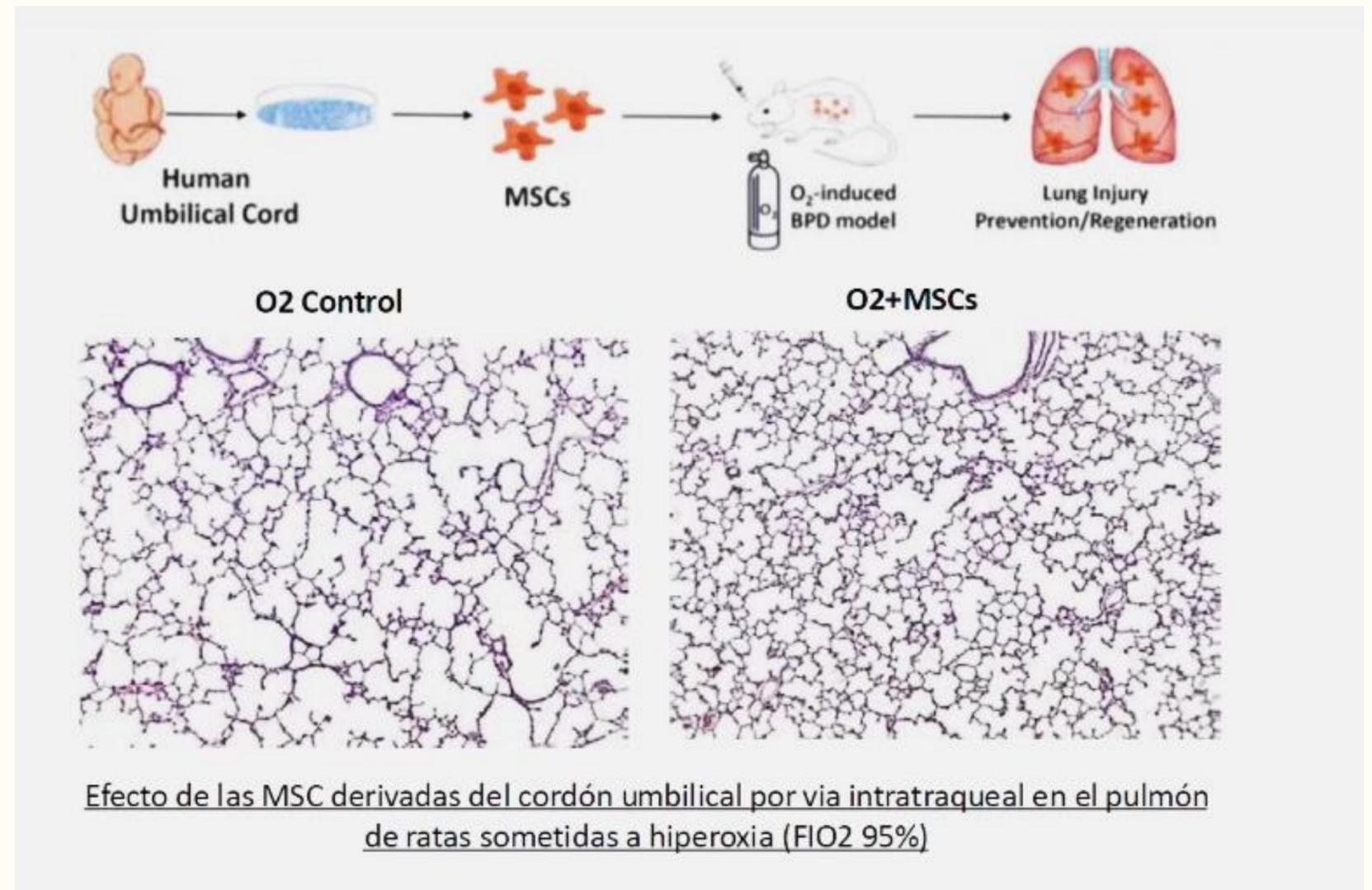
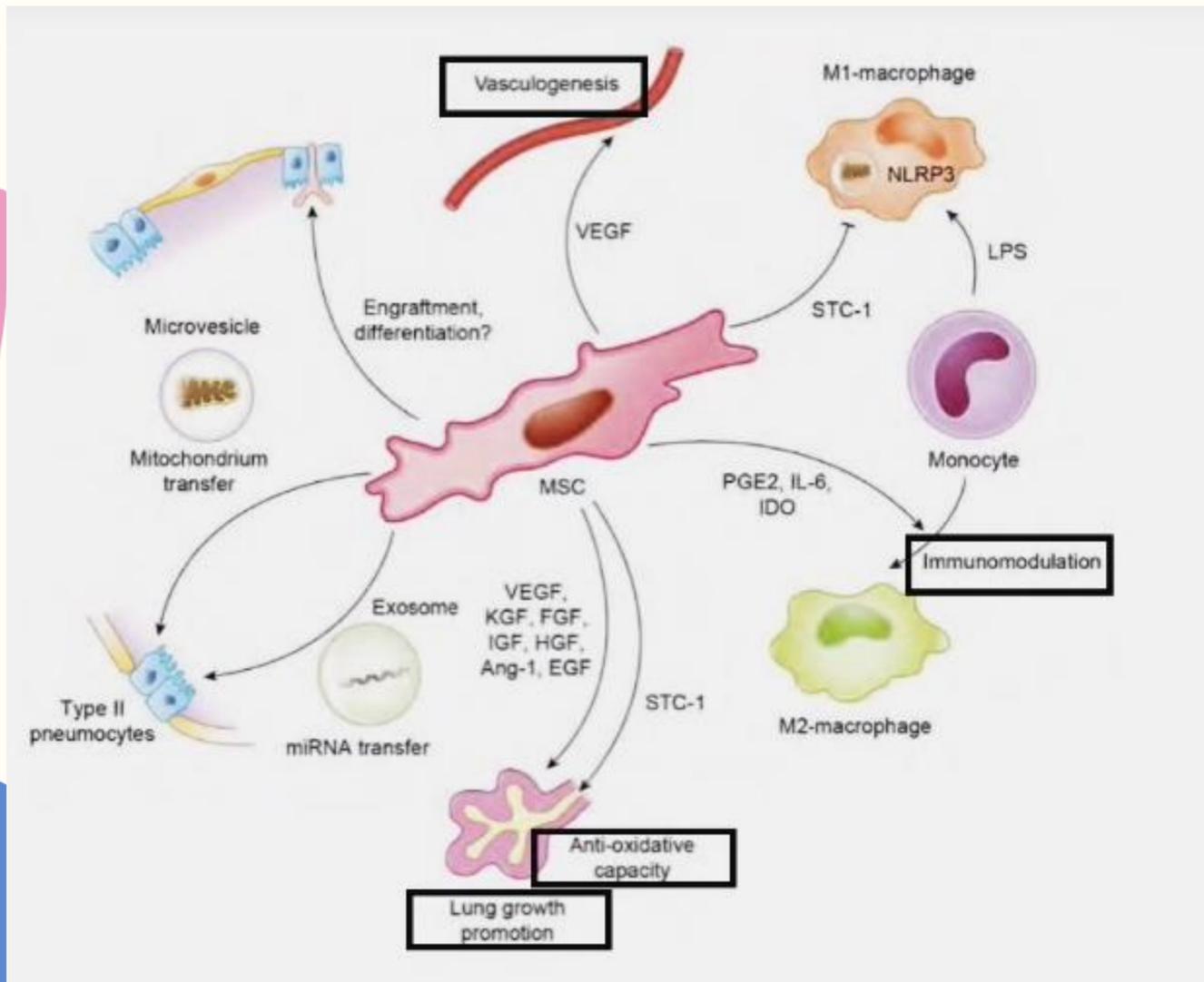
- La medición de la proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda en la sepsis precoz tiene una baja sensibilidad y especificidad, por lo que no es útil emplearla como medición rutinaria para guiar actitud terapéutica
- Existen paneles de biomarcadores que pueden guiarnos en cuanto a la actitud terapéutica en la sepsis neonatal (en casos de incertidumbre diagnóstica, para saber si iniciar/retirar antibioterapia)
- Estos biomarcadores pueden ser útiles para mejorar la evaluación del riesgo de sepsis y por tanto promover el empleo racional de la antibioterapia





## **#5. PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE EN LA PREVENCIÓN DE LA DBP**

# FUNCIONES DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES



**La administración intratraqueal de células mesenquimales derivadas de cordón umbilical en ratas con daño alveolar inducido por hiperoxia, mejoraron la estructura alveolar y disminuyeron la inflamación pulmonar**

# ENSAYOS CLÍNICOS EN RNPT

	Tipo	Lugar	Vía	Crit. Inclusión	n	Día administr.	Dosis	Resultados
Chang et al. (2014) y Ahn et al. (2017) NCT01297205	Fase 1	Corea del Sur	IT	≤29sem y ≤1250g VMI 5-14 días	9 RNPT EGm: 25.3±0.9	10.4±2.6 días	3: Baja ( $1 \times 10^7$ cels/kg) 6: Alta ( $2 \times 10^7$ cels/kg)	<b>No toxicidad</b> No toxicidad a los 18 meses - 2 años.
Powell SB et al. (2019) NCT02381366	Fase 1	EEUU	IT	≤28 sem y ≤1000g VMI 5-14 días	12 RNPT EGm: 24.9±1.2	10.6 ± 2.9 días	6: Baja ( $1 \times 10^7$ cel/kg) 6: Alta ( $2 \times 10^7$ cels/kg)	<b>No toxicidad</b>
Anh SY et al. (2021) NCT03378063	Fase 2	Corea del Sur	IT	≤ 28 sem y ≤1250g VMI 5-14 días	66 RNPT EGm: 25.2±1.0 (placebo) vs. 25±1.2 (MSC)	11.8 ± 2.0 días	$1 \times 10^7$ cels/kg	<b>No toxicidad</b> Reducción de citocinas inflamatorias; sin diferencia en muerte o BPD. 23-24 sem: 53% al 19%.
Xia Y et al. (2022) NCT03558334	Fase 1	China	IV	DBP 28 dv o 36 sem EPM FIO2 >30% o CPAP	13 RNPT EGm 29.3±	-	$1 \times 10^6$ cels/kg $5 \times 10^6$ cels/kg	<b>No eventos adversos</b> Mejoría en el score de Silverman en dosis alta.
Del Cerro Marin et al. (2024) PULMESCELL-1 NCT02443961	Fase 1	España	IV	≤ 28 sem y ≤1250g VMI y FIO2 >30% 7-14 días	10 RNPT EG m: 25.2 ± 0.8 sem	16.6 ± 2.9 días	$5 \times 10^6$ cels/kg cada 7 días (total 3 dosis)	<b>No eventos adversos en la infusión ni a los 2 años</b> DBP 36 sem (50% grave, 40% mod, 10% leve).
Thebaud et al.– HULC NCT04255147	Fase 1	Canadá	IV	≤28 sem VMI y FIO2 >30% 7-21 días	9 RNPT, EG media: 24.5 ± 1.3 sem	19.3±6.1 días	Baja ( $1 \times 10^6$ cels/kg), Media ( $3 \times 10^6$ cels/kg), alta ( $10 \times 10^6$ cels/kg)	<b>Administración segura y bien tolerada.</b> Sin eventos. Grupo de dosis alta, no DBP severa.

## CONCLUSIONES

1

La terapia con células mesenquimales ha demostrado **mejorar la arquitectura pulmonar y disminuir la inflamación** en estudios preclínicos

2

Los ensayos clínicos en fase 1 sugieren que la administración de MSC es **segura y viable** en RNPT. Sin embargo, hacen falta estudios con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo.

3

Se requieren **más ensayos clínicos** para profundizar en el conocimiento de las células madre mesenquimales, comprender su mecanismo de acción, determinar la vía de administración óptima, la dosis, el momento oportuno y la población de pacientes que más se beneficiaría

4

Homogenización de los protocolos de extracción, procesamiento y expansión celular para garantizar la reproducibilidad y seguridad de la terapia, así como considerar la interacción con otros tratamientos estándar, como los corticoides.

## EL PAPEL DE LA FUROSEMIDA EN LA PREVENCIÓN DE LA DBP

- Función: disminuir edema pulmonar, y por tanto, aumentar complianza pulmonar
- Efectos adversos: ototoxicidad y pérdida auditiva, DAP, nefrocalcinosis y alteraciones hidroelectrolíticas
- No se ha demostrado mejoría en el desarrollo de la DBP
- Evitar su uso salvo en situaciones de edema pulmonar y dependencia de oxigenoterapia



**iMuchas gracias!**

Contacto: Inés Santana Riesco  
Email: [inessan\\_28@hotmail.com](mailto:inessan_28@hotmail.com)