



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA PENTOXIFILINA VERSUS LOS PROBIÓTICOS EN
EL MANEJO COADYUVANTE DE LA SEPSIS NEONATAL: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JEFFERSON DAVID MERCHÁN QUITO
KEVIN ÁNGEL SALTO BARRERA**

DIRECTOR: DRA. DIANA ELIZABETH QUIZHPI PAREDES

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA PENTOXIFILINA VERSUS LOS PROBIÓTICOS EN
EL MANEJO COADYUVANTE DE LA SEPSIS NEONATAL: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JEFFERSON DAVID MERCHÁN QUITO

KEVIN ÁNGEL SALTO BARRERA

DIRECTOR: DRA. DIANA ELIZABETH QUIZHPI PAREDES

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Kevin Ángel Salto Barrera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106817281** y **Jefferson David Merchán Quito** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107403057**. Declaramos ser los autores de la obra: **“Eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal: revisión sistemática”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **14 de julio de 2025**


F:
Kevin Ángel Salto Barrera
C.I. **0106817281**


F:
Jefferson David Merchán Quito
C.I. **0107403057**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal: revisión sistemática**" realizado por **Kevin Ángel Salto Barrera** con documento de identidad **No. 0106817281**, y por **Jefferson David Merchán Quito** con documento de identidad **No. 0107403057** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 14 de julio de 2025.


F:
Dra. Diana Elizabeth Quizhpi Paredes
DIRECTOR / TUTOR

Dra. Diana Quizhpi P.
Especialista en Pediatría
CI. 0105818892



DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido mi guía constante. En cada momento de incertidumbre y fatiga, me ha dado la fuerza para seguir adelante, recordándome que con fe todo es posible. Gracias, Señor, por tu presencia, por hacerme entender que nunca estoy solo, y por bendecirme con la salud que me permitió llegar hasta aquí.

A mis padres, Manuel y Rosa, que han sido el corazón y la razón de todo lo que he logrado. No hay palabras suficientes para agradecerles por su amor incondicional y por enseñarme, con su ejemplo, que el verdadero éxito está en el esfuerzo constante, la humildad y la dedicación. Su apoyo y sacrificios a lo largo de mi vida me han dado las bases para llegar hasta aquí.

A mis hermanas, compañeras de vida y de risas, que me han acompañado en cada paso. Gracias por su amor, por su paciencia, por ser mi refugio en los días difíciles. Ustedes son una parte esencial de mi historia y, sin su apoyo, este logro no habría sido el mismo.

A toda mi familia, la que ha estado cerca y la que, desde la distancia, ha sabido hacerse presente. Cada uno de ustedes ha dejado una huella en este proceso. Su presencia, sus consejos, sus palabras de aliento y su amor han sido fundamentales para llegar hasta aquí.

A todas las personas que creyeron en mí, que me dieron su confianza sin dudar, y que me impulsaron a seguir cuando las fuerzas parecían desvanecerse. Su fe en mis capacidades fue el empuje que me permitió superar los obstáculos y seguir adelante.

Y, por último, me la dedico a mí mismo. A la versión de mí que, a pesar de las dificultades, nunca abandonó. A quien siguió adelante, aunque el camino se volvió incierto, y a quien aprendió a confiar en sus propios sueños.

Esta tesis no es solo un logro académico, es un reflejo de los esfuerzos, sacrificios y esperanzas de todos los que me rodean, y de un proceso personal de crecimiento y aprendizaje.

Con todo mi amor y gratitud.

Atentamente,

Jefferson David Merchán Quito.

¡Dios está conmigo, no me rendiré!

Primeramente, agradezco profundamente a Dios, por darme la fortaleza, la salud y la perseverancia para culminar esta etapa tan importante en mi vida, cada paso que di durante esta carrera lo hice con su ayuda, sin él, este camino habría sido más difícil de recorrer.

A mi madre Rosa, porque fuiste la primera en soñar con este momento conmigo, porque desde pequeño me enseñaste a luchar por mis sueños y ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores y mi empeño. Que todo se construye con esfuerzo, con noches en vela, pero también con amor, con esperanza y con la certeza de que nunca estaría solo. Porque, aunque la vida nos puso pruebas difíciles, siempre encontraste la manera de sonreírme y darme fuerzas cuando más lo necesité. Este logro es tanto tuyo como mío.

A mi padre Ángel, por ser mi ejemplo de perseverancia y valentía, porque trabajaste incansablemente para que yo tuviera oportunidades que quizás no tuviste, porque cada palabra tuya me enseñó a ser fuerte, a levantarme cuando caía y a creer en mí, esta meta también es tuya, porque gran parte de lo que soy te lo debo a ti.

A mis hermanos, Paola e Israel, por impulsarme y darme esa fuerza que necesitaba cuando todo parecía imposible, sus palabras, sus abrazos en los momentos que ya no podía me recordaba por qué valía la pena seguir adelante.

A mis abuelos, Carmen y Julio, que con su amor y su fe en mí, me enseñaron que todo esfuerzo siempre tiene su recompensa.

A mis sobrinos Anthonnella, Georgina y Gael por sacarme una sonrisa cada día y que han llegado en el momento justo para darme el último empujón que me faltaba para terminar el proyecto.

Y a cada persona que de alguna manera estuvo presente en este proceso. Esta tesis es un pedacito de ustedes también.

Con mucho amor y gratitud.

Atentamente,

Kevin Ángel Salto Barrera.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Dios, quien ha sido mi guía constante a lo largo de este proceso. Su presencia ha sido una fuente de fortaleza y esperanza en los momentos más desafiantes. Gracias por darme salud, sabiduría y la certeza de que, con fe y perseverancia, todo es posible.

A mi familia, especialmente a mis padres, Manuel y Rosa. No hay palabras suficientes para agradecerles por su amor incondicional, por su apoyo inquebrantable y por ser siempre mi mayor motivación. Gracias por enseñarme el verdadero valor del esfuerzo, el sacrificio y la dedicación. Este logro es tan suyo como mío.

A la Universidad Católica de Cuenca y a todos sus docentes, quienes me brindaron las herramientas y conocimientos necesarios para avanzar en este proceso académico. Gracias por su dedicación a la formación integral de sus estudiantes y por crear un entorno que fomenta el crecimiento académico y personal.

A la Dra. Diana Quizphi Paredes, mi tutora, por su apoyo continuo, por su paciencia y por guiarme con sabiduría en cada etapa de este trabajo. Gracias por brindarme sus conocimientos y por ser una inspiración constante, tanto académica como personalmente.

Al Dr. Juan Coronel Daquilema, metodólogo de este trabajo, por su orientación técnica y su valiosa colaboración en la estructuración de este proyecto. Sus sugerencias y conocimientos metodológicos han sido fundamentales para lograr la calidad de este trabajo.

Finalmente, a mi compañero de tesis, Kevin Salto. Gracias por ser un compañero incansable, por compartir conmigo cada paso de este proceso, por su colaboración y amistad. Ha sido un verdadero honor trabajar juntos y apoyarnos mutuamente durante todo este recorrido.

Con gratitud.

Atentamente,

Jefferson David Merchán Quito.

A Dios, por ser mi refugio en los momentos malos y buenos, por darme la fuerza para continuar y poder culminar este proyecto.

A mi familia, gracias por ser mi fuerza y mi mayor motivación, por esas palabras de aliento para seguir adelante, con abrazos en los momentos difíciles, por acompañarme sin condiciones y por celebrar cada logro como si fuera propio. Esta etapa la terminé con ustedes y por ustedes.

A la Universidad Católica de Cuenca y sus docentes, por la formación médica y por brindarme la oportunidad de formarme académicamente.

A la Dra. Diana Quizphi por su invaluable guía, paciencia, compromiso y conocimiento, no solo fueron fundamentales para culminar esta tesis, también, me enseñó que la investigación no es solo un requisito académico, sino una forma de aportar al mundo.

Al Dr. Juan Coronel Daquilema, por su orientación y disposición para ayudarme a perfeccionar este trabajo, su paciencia y claridad en cada corrección fueron esenciales para darle estructura y solidez a esta investigación.

A mi amigo y compañero de tesis David Merchán, con quien he compartido no solo este proyecto, sino toda la carrera. Gracias por cada esfuerzo conjunto y por no rendirnos nunca.

Atentamente,

Kevin Ángel Salto Barrera.

RESUMEN

Título: La sepsis neonatal es una infección grave que provoca una respuesta inflamatoria generalizada, con riesgo de falla multiorgánica y muerte, lo que ha motivado el uso de tratamientos coadyuvantes para mejorar su manejo.

Objetivo: Determinar la eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal.

Metodología: A través de una revisión sistemática basada en las directrices de la declaración PRISMA 2020. Se incluyeron artículos de acceso libre efectuados en humanos publicados en los últimos 5 años. Se efectuó una búsqueda en 4 bases de datos científicas: Pubmed, Taylor & Francis, Scopus y Google Académico. Nueve estudios fueron seleccionados, de los cuales dos son ensayos clínicos, cuatro estudios transversales, un reporte de caso y dos estudios de cohortes. El riesgo de sesgo fue evaluado mediante las herramientas ROB-2 y JBI.

Resultados: Ambos fármacos son eficaces para la sepsis neonatal, los probióticos han sido vinculados con una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales graves y la pentoxifilina ha mostrado efectos positivos sobre indicadores clínicos y bioquímicos.

Discusión: Ambos tratamientos muestran buen perfil de seguridad y utilidad complementaria, sin embargo, los probióticos son más preventivos y la pentoxifilina más terapéutica.

Conclusión: Los probióticos han demostrado un papel importante en la reducción del riesgo de enterocolitis necrosante y de sepsis tardía, mientras que la pentoxifilina suele ser más útil una vez instaurado el cuadro séptico, al modular la respuesta inflamatoria sistémica, por lo que, sería conveniente desarrollar nuevas investigaciones que permitan evaluar su efectividad relativa.

Palabras clave: Pentoxifilina, Probióticos, Sepsis neonatal.

ABSTRACT

Title: Neonatal sepsis is a severe infection that causes a generalized inflammatory response, with a risk of multiorgan failure and death, which has motivated the use of adjuvant treatments to improve its management.

Objective: To determine the efficacy of pentoxifylline versus probiotics in the adjuvant management of neonatal sepsis.

Methodology: It was conducted through a systematic review based on the PRISMA 2020 statement guidelines. Open-access articles of research conducted on humans and published in the last five years were included. A search was performed in four scientific databases: PubMed, Taylor & Francis, Scopus, and Google Scholar. Nine studies were selected, of which two were clinical trials, four cross-sectional studies, one case report, and two cohort studies. The risk of bias was assessed using the RoB-2 and JBI tools.

Results: Both drugs are effective for neonatal sepsis. Probiotics have been linked to a lower incidence of severe gastrointestinal complications, while pentoxifylline has shown positive effects on clinical and biochemical indicators.

Discussion: Both treatments show a good safety profile and complementary usefulness; however, probiotics are more preventive, while pentoxifylline is more therapeutic.

Conclusions: Probiotics have shown an important role in reducing the risk of necrotizing enterocolitis and late sepsis, while pentoxifylline is usually more useful once the septic condition is established by modulating the systemic inflammatory response. Therefore, it would be advisable to develop new research to evaluate their relative effectiveness.

Keywords: Pentoxifylline, Probiotics, Neonatal sepsis.

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	9
<i>ABSTRACT</i>	10
<i>INTRODUCCIÓN</i>	12
<i>Objetivos</i>	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
<i>METODOLOGÍA</i>	15
<i>RESULTADOS</i>	20
<i>DISCUSIÓN</i>	38
<i>CONCLUSIONES</i>	41
<i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	42
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	43
<i>ANEXOS</i>	47

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una condición grave caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por microorganismos patógenos (1), lo que puede llevar a falla multiorgánica y muerte (2). Representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, especialmente en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (3). A nivel global, se estima que la incidencia de sepsis neonatal alcanza los 1,3 millones de casos anuales, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 11 % y el 19 %, dependiendo de factores como la edad gestacional, el acceso a atención médica oportuna y la efectividad de las estrategias terapéuticas implementadas (4). En Ecuador la sepsis neonatal se situó en el lugar 42 dentro de las 50 primeras causas de morbimortalidad, dando como resultado 5870 egresos, por lo que la mortalidad fue de un total de 217 recién nacidos fallecidos a causa de la sepsis neonatal (5).

A pesar de los avances en el manejo antimicrobiano y de soporte, la sepsis neonatal sigue siendo un desafío clínico significativo. Los tratamientos convencionales incluyen antibióticos de amplio espectro, medidas de soporte hemodinámico y ventilatorio y control de la inflamación (6). Sin embargo, el aumento de la resistencia antimicrobiana y la disbiosis intestinal secundaria al uso prolongado de antibióticos han impulsado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar los desenlaces clínicos (7).

En este contexto, las terapias coadyuvantes han surgido como una opción prometedora. Dentro de ellas, la pentoxifilina y los probióticos han despertado especial interés debido a sus mecanismos de acción en la modulación de la respuesta inflamatoria y el equilibrio de la microbiota intestinal (8), ambos elementos clave en la fisiopatología de la sepsis neonatal.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina con propiedades hemorreológicas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa y reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, mientras que favorece la liberación de mediadores antiinflamatorios como IL-10 (9). En estudios previos, se ha observado que su administración intravenosa puede mejorar la perfusión tisular, reducir el daño endotelial y modular la respuesta inflamatoria excesiva, contribuyendo a una mejor evolución clínica en neonatos con sepsis (10).

Ensayos clínicos y estudios observacionales han sugerido que la pentoxifilina, cuando se usa como tratamiento adyuvante junto con antibióticos (11), puede reducir la mortalidad neonatal, disminuir la necesidad de soporte ventilatorio y acortar la estancia hospitalaria (12). Sin

embargo, la evidencia aún es limitada y se requieren estudios adicionales para establecer su eficacia y seguridad con mayor certeza.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios al huésped al modular la microbiota intestinal y fortalecer la barrera epitelial (13). En neonatos, los probióticos han demostrado reducir el riesgo de sepsis tardía, particularmente en aquellos con bajo peso al nacer. Sus principales mecanismos de acción incluyen: Modulación del sistema inmune, Inhibición del crecimiento de patógenos, Reducción de la translocación bacteriana (14).

Diversos estudios han indicado que la suplementación con probióticos puede disminuir la incidencia de sepsis neonatal y enterocolitis necrosante (ECN) (15), además de mejorar la tolerancia alimentaria y la ganancia de peso en neonatos prematuros. Sin embargo, su eficacia varía según la especie y cepa utilizada, la dosis administrada y la duración del tratamiento(16).

Dado el impacto clínico de la sepsis neonatal y la necesidad de optimizar su tratamiento, esta revisión sistemática tiene como objetivo, determinar la eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal. A través de un análisis exhaustivo de la literatura científica, se busca responder la pregunta: ¿Es más eficaz la pentoxifilina en comparación con los probióticos como tratamiento coadyuvante para la sepsis neonatal?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal a través de una revisión sistemática.

Objetivos Específicos

- Identificar los efectos adversos de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal.
- Establecer la tolerancia y mejora de supervivencia de los probióticos versus la pentoxifilina en el tratamiento coadyuvante de la sepsis neonatal.
- Analizar los estudios sobre la eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en neonatos con sepsis.

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática se desarrolló conforme a las directrices establecidas por la declaración PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” del año 2020 (17). De igual manera, se comprobó que el tema no se encuentre registrado en PROSPERO “International prospective register of systematic reviews”.

Para la formulación de la pregunta de investigación se utilizó la nemotecnia PICO, la cual se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal
I	Intervención	Uso de pentoxifilina
C	Comparación	Empleo de los probióticos
O	Resultados	Eficacia

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Es más eficaz la pentoxifilina en comparación con los probióticos como tratamiento coadyuvante para la sepsis neonatal?

Criterios de elegibilidad

Dentro de los criterios de elegibilidad empleamos los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: últimos 5 años
- Disponibilidad de texto: artículos completos de acceso libre
- Tipo de artículo: ensayos clínicos, estudios observacionales, multicéntrico y comparativo, reporte de casos
- Idioma: español e inglés
- Especie: humanos
- Edad: neonatos

Criterios de exclusión:

- Literatura sin fundamento científico o bibliografía gris.
- Estudios no acordes a metodología planteada en el estudio.
- Tipo de artículo: revisión sistemática, metaanálisis.

Fuentes de información

Los estudios fueron consultados desde el 1 de noviembre de 2024 hasta el 30 de abril de 2025, en las siguientes bases de datos: Pubmed, Taylor & Francis, Scopus y Google Académico.

Estrategias de búsqueda

Las palabras clave empleadas fueron consultadas en la página web “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH” (18), como se observa en la siguiente tabla 2.

Tabla 2. Términos DeCS/MeSH

FUENTE	PALABRA CLAVE	TERMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Sepsis Neonatal	Sepsis Neonatal de Aparición Tardía, Sepsis Neonatal de Aparición Temprana, Sepsis Neonatal de Inicio Tardío, Sepsis Neonatal de Inicio Temprano
MeSH	Neonatal Sepsis	-
DeCS	Pentoxifilina	-
MeSH	Pentoxifylline	-
DeCS	Probióticos	Probiótico
MeSH	Probiotics	-

Estos términos fueron asociados empleando los operadores booleanos “AND” y “OR” para construir los siguientes algoritmos de búsqueda que se detallan en la tabla 3, los cuales fueron utilizados en las bases de datos antes descritas.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
Pubmed, Taylor & Francis, Scopus y Google Academic.	(Neonatal Sepsis) AND (Pentoxifylline)
	(Neonatal Sepsis) AND (Probiotics)
	((Pentoxifylline) OR (Probiotics)) AND (Neonatal Sepsis)

Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios fue efectuada por los dos autores a través de un proceso en dos etapas: en la primera se examinó el título y resumen de cada artículo con la finalidad de excluir estudios no relacionados con el tema o duplicados; en la segunda etapa los artículos restantes fueron analizados de forma completa para determinar si cumplen con los criterios de elegibilidad antes descritos. Para la eliminación de duplicados se empleó el software Zotero.

Proceso de extracción de los datos

La extracción de la información fue efectuada por los dos autores. Los datos fueron recopilados en una base previamente elaborada el programa Microsoft Excel. En casos de desacuerdo en la selección o extracción, el encargado de solventar esta problemática fue el conductor de la investigación.

Lista de datos

- Desenlaces: Eficacia, efectos adversos, tolerancia, mejora de supervivencia.
- Otras variables: base de datos, título del artículo, autor del estudio, año, país y URL o DOI.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para la valoración de los sesgos se utilizaron las herramientas: Risk of bias tool (RoB 2) para ensayos clínicos; y JBI critical appraisal tools en caso de estudios observacionales: transversales, reporte de caso y cohorte.

Risk of bias tool

La herramienta Cochrane para evaluar el riesgo de ensayos clínicos aleatorizados, conocida como RoB2 (versión 2), es el método sugerido para su aplicación en las Revisiones Cochrane. Esta herramienta se organiza en varios dominios predefinidos, los cuales abordan distintos aspectos del diseño, implementación y presentación de los ensayos clínicos. Cada uno de estos dominios contiene preguntas de señalización diseñadas para recopilar información relevante sobre características específicas del estudio que pueden influir en el riesgo de sesgo. Con base en las respuestas proporcionadas, se aplica un algoritmo que determina un nivel de riesgo, clasificándolo como “bajo”, “alto” o indicando que existen “ciertas dudas” (19).

JBI critical appraisal tolos.

El Instituto Joanna Briggs (JBI) proporciona un conjunto de herramientas de evaluación crítica diseñadas para evaluar la calidad metodológica de la investigación según su diseño, asegurando la validez y confiabilidad de los resultados. Estas herramientas, disponibles públicamente para revisores e investigadores sistemáticos, permiten evaluar las limitaciones metodológicas, la confiabilidad, la relevancia y los resultados de los artículos publicados. Estos incluyen listas de verificación detalladas para estudios de casos experimentales, observacionales (de cohortes,

transversales, reporte de caso), cualitativos, revisiones sistemáticas y estudios de prevalencia (19).

Transversales

Es una herramienta para evaluar la calidad metodológica basada en 8 preguntas, 1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra? 2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno? 3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable? 4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección? 5. ¿Se identificaron factores de confusión? 6. ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión? 7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable? 8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado? Estas preguntas se responderán de acuerdo la selección de las opciones (Si, No, No está claro, No aplicable), finalmente, se seleccionará la valoración global (Incluir, Excluir, Buscar más información) y los comentarios incluido el motivo de la exclusión (19).

Cohorte

Herramienta para evaluar la calidad metodológica basada en 11 preguntas, 1. ¿Eran los dos grupos similares y procedían de la misma población? 2. ¿Se midieron las exposiciones de forma similar para asignar a las personas a los grupos expuesto y no expuesto? 3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable? 4. ¿Se identificaron los factores de confusión? 5. ¿Se indicaron las estrategias para hacer frente a los factores de confusión? 6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)? 7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable? 8. ¿Se informó del tiempo de seguimiento y éste fue suficiente para que se produjeran los desenlaces? 9. ¿Se completó el seguimiento y, en caso negativo, se describieron y analizaron las razones de la pérdida de seguimiento? 10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto? 11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado? Estas preguntas se responderán de acuerdo la selección de las opciones (Si, No, No está claro, No aplicable), finalmente, se seleccionará la valoración global (Incluir, Excluir, Buscar más información) y los comentarios incluido el motivo de la exclusión (19).

Reporte de caso

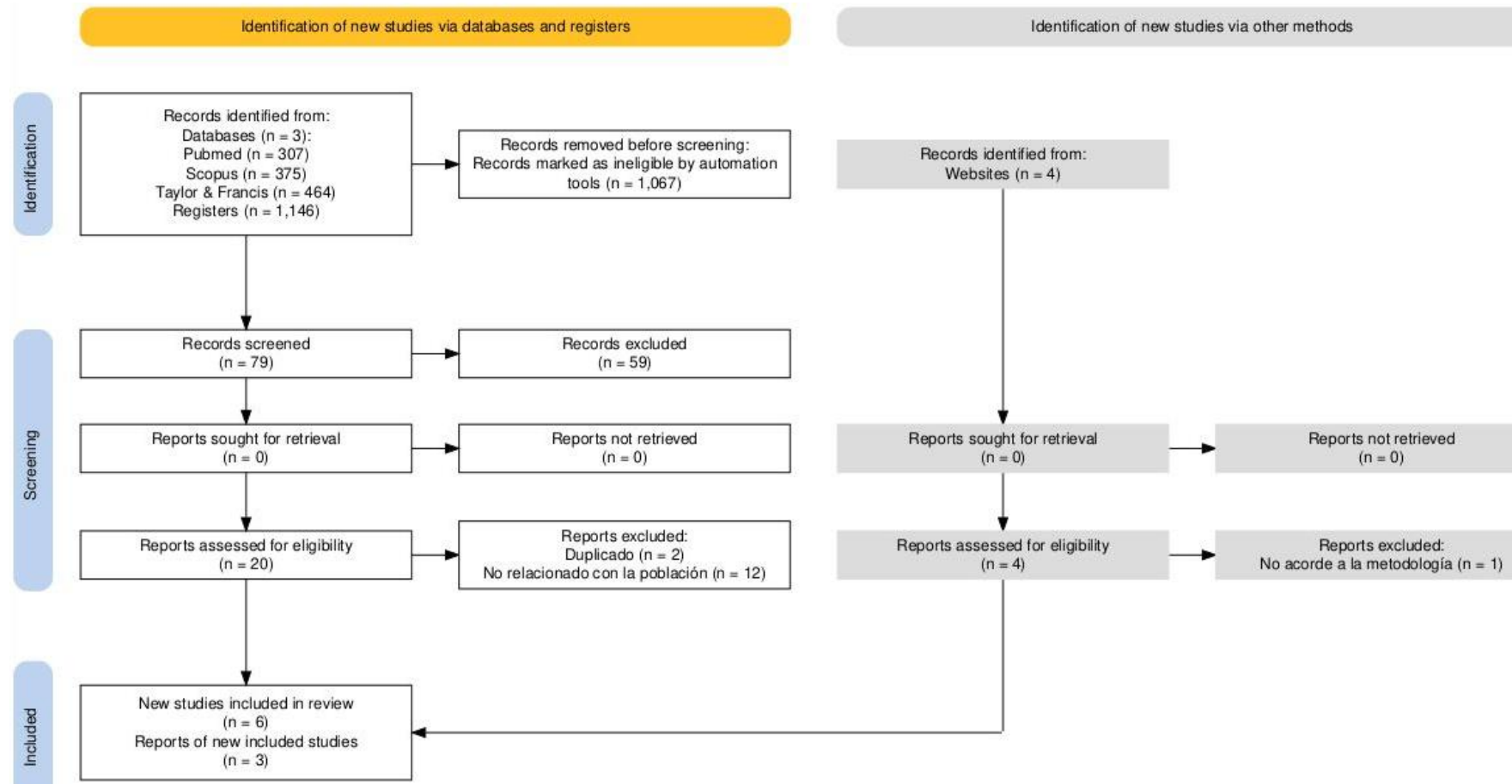
Es una herramienta para evaluar la calidad metodológica basada en 8 preguntas, 1. ¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente? 2. ¿Se describieron claramente los antecedentes del paciente y se presentaron en forma de cronología? 3. ¿Se describió claramente el estado clínico actual del paciente en el momento de la presentación? 4. ¿Se describieron claramente las pruebas diagnósticas o los métodos de evaluación y sus resultados? 5. ¿Se describieron claramente la (s) intervención(es) o el(los) procedimiento(s) de

tratamiento? 6. ¿Se describió claramente el estado clínico posterior a la intervención? 7. ¿Se identificaron y describieron los acontecimientos adversos (daños) o imprevistos? 8. ¿Proporciona el informe de caso lecciones para llevar a la práctica? Estas preguntas se responderán de acuerdo la selección de las opciones (Incluir, Excluir, Buscar más información) y los comentarios del motivo de inclusión y exclusión (19).

RESULTADOS

Elección de los estudios.

Figura 1. Proceso para la identificación y selección de estudios relevantes.



Características de los estudios

Los estudios integrados en esta revisión sistemática están especificados en la tabla 4.

Tabla 4. Estudios incorporados en la revisión sistemática.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI
1	Scopus	Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update (20)	Wala et al	2024	Estados Unidos	https://doi.org/10.1038/s41372-024-01952-0
2	Scopus	Gut microbiota of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India (21)	Devarajalu et al	2024	India	https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1329926
3	Scopus	State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-Speaking European Countries (22)	Blanchetière et al	2023	Francia	https://doi.org/10.3390/children10121889
4	Scopus	Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants (23)	Healy et al	2023	Suecia	https://doi.org/10.1111/apa.16923
5	Scopus	How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units? (24)	Patel et al	2023	Reino Unido	https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002012

6	Scopus	Association of Hospital Adoption of Probiotics with Outcomes among Neonates with Very Low Birth Weight (25)	Agha et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1001/jamahealthforum.2023.0960
7	Google Académico	Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial (26)	El Sebaie et al	2022	Egipto	DOI: 10.21608/ejhm.2022.260862
8	Google Académico	The Effect of Pentoxifylline on the Prevention of Ards in Picu Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial (27)	Nazemi et al	2024	Irán	https://doi.org/10.22038/ijp.2024.72502.5274
9	Google Académico	Case Report: Pentoxifylline Use for Inhibition of Significantly Increased Inflammatory Response in Preterm Infant with Diagnosed Late-Onset Sepsis (28)	Agnieszka et al.	2025	Polonia	https://doi.org/10.29011/2574-7754.102159

Riesgo de sesgo de los estudios individuales.

Se analizó el riesgo de sesgo de cada uno de los artículos incluidos en la presente revisión. Se incluyó 9 artículos en la revisión, de los cuales 2 corresponden a ensayos clínicos que presentaron un riesgo bajo, como se detalla en la figura 2.

Figura 2. Estimación de riesgo de sesgo empleando los criterios de Rob-2.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Sabaie et al						
	Nazemi et al						
		Domains:					Judgement
		D1: Bias arising from the randomization process.					 Low
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.					
		D3: Bias due to missing outcome data.					
		D4: Bias in measurement of the outcome.					
		D5: Bias in selection of the reported result.					

Se incluyeron 4 estudios transversales, de los cuales 3 presentaron un riesgo alto y 1 un riesgo leve, como se especifica en la figura 3.

Figura 3. Estimación del riesgo de sesgo empleando los criterios del JBI.

Pregunta	Wala et al	Devarajalu et al	Blanchetiere et al	Patel et al
1	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí
5	No	Sí	No	No
6	No	Sí	No	No
7	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí	Sí

Se incluyó 1 estudio de reporte de caso, del cual 1 presentó un riesgo leve, como se observa en la figura 4.

Figura 4. Estimación del riesgo de sesgo empleando los criterios del JBI.

Pregunta	Ochoda et al
1	Sí
2	Sí
3	Sí
4	Sí
5	Sí
6	Sí
7	Sí
8	Sí

Se incluyó 2 estudios de cohortes, de los cuales los 2 presentaron un riesgo moderado, como se observa en la figura 5.

Figura 5. Estimación del riesgo de sesgo empleando los criterios del JBI.

Pregunta	Healy et al	Agha et al
1	Sí	Sí
2	Sí	Sí
3	Sí	Sí
4	Sí	Sí
5	Sí	Sí
6	Sí	Sí
7	Sí	Sí
8	Sí	Sí
9	Sí	Sí
10	No claro	No claro
11	Sí	Sí

Resultado de los estudios individuales:

Los hallazgos más relevantes de cada artículo se presentan en las tablas 5, 6, 7 y 8.

Tabla 5. Resultados de la eficacia de los probióticos.

ARTÍCULO	EFICACIA
Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update (20)	Entre 2015 y el otoño de 2023, el uso de probióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de Estados Unidos aumentó del 14,0 % al 29,1 %, siendo utilizados principalmente en neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer (<1500 g) con fines profilácticos. Las principales indicaciones fueron la prevención de enterocolitis necrosante (98,8 %), la mejora de la tolerancia alimentaria (44,0 %) y la reducción del riesgo de sepsis neonatal (40,5 %), lo que refleja una percepción clínica generalizada de beneficios. Además, el 71,4 % de los encuestados manifestó su disposición a administrar probióticos si existiera una formulación avalada por la FDA, lo que sugiere una confianza potencial en su eficacia, condicionada a su seguridad. No obstante, al tratarse de un estudio basado en encuestas y no en ensayos clínicos, no se reportan resultados cuantitativos ni análisis comparativos frente a placebo, por lo que las percepciones favorables se sustentan en la experiencia clínica y evidencia previa más que en datos generados por el estudio mismo.
Gut microbiota of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India (21)	En el estudio realizado en una UCIN de un hospital terciario en el norte de India, se evaluó a una población de 14 recién nacidos prematuros con edades gestacionales entre 26 y 32 semanas. La suplementación con probióticos se asoció con una mayor abundancia de bacterias intestinales beneficiosas, como <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , así como con una

	disminución de bacterias potencialmente patógenas, incluyendo <i>Acinetobacter</i> y <i>Klebsiella</i>, ambas comúnmente implicadas en infecciones nosocomiales como la sepsis neonatal. Estas modificaciones en la composición de la microbiota intestinal se consideran indicadores indirectos de eficacia, al favorecer un entorno intestinal más saludable y posiblemente protector frente a infecciones, incluida la sepsis.
State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-Speaking European Countries (22)	El uso de probióticos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de países europeos, recopilando respuestas de médicos de 67 UCIN en Francia, 9 en Suiza y 20 en Bélgica, con un total de 89 respuestas válidas. Aunque no se especificó el número exacto de neonatos, los hallazgos indicaron que el uso de probióticos redujo la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) en un 46%, la sepsis neonatal tardía en un 12-14%, y la mortalidad general en un 24%. Además, se observó una reducción del tiempo necesario para alcanzar la alimentación enteral completa en 1,5 días y una disminución promedio de la estancia hospitalaria en 3,8 días.
Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants (23)	La población de estudio incluyó un total de 744 lactantes con edad gestacional menor a 32 semanas y peso al nacer inferior a 1500 gramos, que sobrevivieron más allá de las primeras 72 horas de vida. Los participantes fueron divididos en dos cohortes según su fecha de nacimiento: el grupo control o pre-probióticos (Epoch 1), compuesto por 391 neonatos nacidos entre 2008 y 2013; y el grupo post-intervención o con probióticos (Epoch 2), conformado por 353 neonatos nacidos entre 2015 y 2020. En el análisis inicial no ajustado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del desenlace combinado entre los dos periodos (9.5% en Epoch 1 vs. 8.5% en Epoch 2; $p = 0.646$). Sin embargo, al realizar un análisis multivariado ajustado por variables potencialmente confusoras como peso al nacer, uso de esteroides postnatales, sexo, pequeño para edad gestacional, sepsis

de inicio temprano y tratamiento del conducto arterioso persistente, se evidenció una disminución significativa del riesgo en el grupo con probióticos (OR ajustado: 0.45; IC 95%: 0.24–0.85; $p = 0.013$). Esto sugiere que la introducción de la suplementación probiótica rutinaria se asoció con una reducción del riesgo de presentar muerte y/o NEC severa.

Además, se observó una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de sepsis de inicio tardío en el grupo con probióticos (de 31.0% en Epoch 1 a 18.1% en Epoch 2; $p < 0.001$). No obstante, los autores indican que esta reducción podría estar influida por otros factores, como iniciativas de mejora de calidad implementadas en la unidad neonatal a partir del año 2011, lo que impide atribuir esta mejora exclusivamente al uso de probióticos. En lo que respecta a los resultados individuales de mortalidad y NEC por separado, las diferencias entre los dos periodos no alcanzaron significancia estadística, aunque se observó una tendencia a la reducción en ambos casos.

How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units? (24)

Durante el periodo comprendido entre el 13 de agosto y el 31 de octubre de 2022, se llevó a cabo una encuesta nacional a través de la red NeoTRIPS, en la cual participaron 161 de las 188 unidades neonatales del Reino Unido, alcanzando una tasa de respuesta del 86%. De las unidades que respondieron, el 44% (70 de 161) informaron que utilizaban probióticos de forma rutinaria en recién nacidos prematuros. El desglose por nivel de atención mostró que el uso de probióticos estaba presente en el 62% de las unidades de cuidados intensivos neonatales (NICU), el 39% de las unidades neonatales locales (LNU) y el 28% de las unidades de cuidados especiales (SCU).

El probiótico más utilizado fue Labinic, una combinación de *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Bifidobacterium bifidum* Bb-06 y *B. infantis* Bi-26, reportado por el 64% de las unidades que usaban

probióticos (45 de 70). Otros productos utilizados incluyeron ProPremis (21%) e Inflan (14%). En cuanto a los criterios para iniciar el tratamiento, el 81% de las unidades iniciaba la administración de probióticos en recién nacidos con una edad gestacional menor o igual a 32 semanas. Además, el 89% de las unidades requería que se hubieran iniciado previamente las alimentaciones enterales para comenzar la administración de los probióticos.

En lo referente a los criterios para suspender el uso de probióticos, el 84% de las unidades indicaron que los suspendían si se interrumpían las alimentaciones enterales, mientras que el 99% los suspendía en casos de enterocolitis necrosante (NEC). Posteriormente, en la mayoría de las unidades (77%), los probióticos se reiniciaban una vez que se restablecían las alimentaciones enterales o al alcanzar un volumen determinado de alimentación. En relación con el peso al nacer, el 84% de las unidades también lo consideraban como criterio adicional, iniciando generalmente en neonatos con peso igual o inferior a 1500 gramos.

Association of Hospital Adoption of Probiotics with Outcomes among Neonates with Very Low Birth Weight (25)	El uso rutinario de probióticos en unidades de cuidados intensivos neonatales (NICUs) de Estados Unidos ha aumentado lentamente entre 2012 y 2019. En este estudio de cohorte, que analizó 307 905 neonatos con muy bajo peso al nacer (<1500 g), se encontró que la adopción de probióticos en hospitales se asoció con una reducción del 18% en el riesgo de enterocolitis necrosante (NEC) (OR 0.82, IC 95%: 0.70-0.95, $p = 0.01$) en comparación con hospitales que no adoptaron probióticos. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en las tasas de sepsis (OR 1.11, IC 95%: 0.98-1.25, $p = 0.09$) ni en la mortalidad hospitalaria (OR 0.93, IC 95%: 0.80-1.08, $p = 0.33$).
---	---

Tabla 6. Efectos adversos, tolerancia y mejora de supervivencia de los probióticos.

ARTÍCULO	EFFECTOS ADVERSOS	TOLERANCIA	MEJORA DE SUPERVIVENCIA
Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update (20)	A pesar de los beneficios reportados, el estudio también documenta efectos adversos significativos. Se informaron cinco casos de sepsis de origen desconocido relacionados con el uso de probióticos. Uno de estos casos resultó en la muerte de un neonato con peso extremadamente bajo al nacer, a causa de una sepsis provocada por <i>Bifidobacterium infantis</i> contenido en la formulación probiótica. Este evento motivó a la FDA a emitir advertencias sobre el riesgo de bacteriemia y fungemia asociado a estos productos, lo que condujo al retiro voluntario de dos formulaciones comúnmente utilizadas.	Las unidades que ya utilizaban probióticos antes de las recomendaciones de la FDA reportaban una buena tolerancia por parte de los pacientes. Prácticamente todas las UCIN que los administraban (98,8 %) lo hacían bajo protocolos definidos, lo que refleja una aplicación estructurada y segura. Asimismo, el 44 % de los profesionales encuestados opinaba que su uso favorecía la tolerancia a la alimentación enteral, lo que evidencia una percepción positiva respecto a la respuesta digestiva en neonatos prematuros. En el estudio no se mencionaron efectos adversos atribuibles a intolerancia de los productos empleados.	No se registran datos
Gut microbiota of preterm infants in the	No se registran datos	Los neonatos prematuros toleraron bien la administración de probióticos, ya que no se	No se registran datos

neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India (21)		registraron efectos adversos directamente relacionados con su uso. Si bien se observó una mayor presencia de <i>Finegoldia magna</i> en algunos casos de enterocolitis necrotizante, no se pudo establecer una conexión directa con los probióticos. Asimismo, no se evidenció una relación significativa entre los cambios en la microbiota intestinal inducidos por estos suplementos y la aparición de sepsis neonatal, lo cual respalda su perfil de seguridad en este grupo poblacional. No obstante, se sugiere continuar evaluando su seguridad a largo plazo mediante estudios más amplios.	
State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-	Se mencionan casos infrecuentes de sepsis asociada a cepas probióticas, especialmente <i>Saccharomyces spp.</i>, aunque estos casos fueron raros. En 2015, se reportaron tres casos de bacteriemia por <i>Bifidobacterium longum</i>	El uso de probióticos en UCIN mostró un perfil de seguridad favorable, sin aumentar el riesgo de complicaciones graves como hemorragia intraventricular, displasia	Los probióticos demostraron mejorar la supervivencia general, con una reducción del 24% en la mortalidad en los neonatos prematuros

Speaking European Countries (22)	en neonatos prematuros tratados con esta cepa. De estos tres casos, dos fueron asintomáticos y no requirieron tratamiento, mientras que el tercero desarrolló enterocolitis necrotizante (NEC).	broncopulmonar, leucomalacia periventricular ni retinopatía del prematuro.	tratados con estos suplementos.
Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants (23)	No se observaron efectos adversos atribuibles a la administración de probióticos.	los probióticos fueron administrados únicamente una vez que los neonatos toleraban alimentación enteral, y no se reportaron problemas de intolerancia.	Los resultados respaldan el uso de probióticos específicos como una estrategia segura y potencialmente efectiva para mejorar la supervivencia y reducir complicaciones graves en neonatos muy prematuros.
How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units? (24)	Los efectos adversos graves son escasos y se limitan principalmente a casos aislados de bacteriemia o contaminación.	La mayoría de las unidades inicia la administración de probióticos una vez que los neonatos toleran la alimentación enteral, y no se han reportado problemas significativos de intolerancia.	La suplementación con probióticos en recién nacidos prematuros se percibe como una práctica positiva, ya que ofrece beneficios potenciales

			importantes para la prevención de NEC y reducción de la mortalidad, siempre que se utilicen cepas probadas, de alta calidad, y bajo estricta supervisión clínica.
Association of Hospital Adoption of Probiotics with Outcomes among Neonates with Very Low Birth Weight (25)	No se registran datos	No se registran datos	No se evidenció una reducción significativa en la mortalidad hospitalaria entre los neonatos tratados con probióticos (OR: 0.93; IC 95%: 0.80–1.08; $p = 0.33$), por lo que la suplementación con probióticos es beneficiosa para reducir el riesgo de NEC en neonatos de muy bajo peso al nacer, pero su impacto sobre sepsis y mortalidad fue menor al esperado y requiere de

vigilancia continua y mejora en la calidad de los productos comercializados.

Tabla 7. Resultados de la eficacia de la pentoxifilina.

ARTÍCULO	EFICACIA
Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial (26)	80 recién nacidos prematuros hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una estancia hospitalaria clínica o hemocultivo confirmado, participaron en este experimento controlado, aleatorizado y doble ciego. El grupo de pentoxifilina recibió pentoxifilina (5 mg/kg/hora durante seis horas), mientras que el grupo control recibió solución salina normal como placebo. Ambas infusiones se administraron durante seis días consecutivos. Se midieron los niveles de proteína C antes y después de la intervención. Se observó un incremento significativo en los niveles de proteína C en el grupo tratado en comparación con el grupo control ($p = 0.020$), lo que sugiere una mejor modulación de la respuesta inflamatoria y una posible mejora en la función endotelial, aspectos fundamentales en la evolución de pacientes sépticos. En el ámbito clínico, los neonatos que recibieron pentoxifilina presentaron una reducción estadísticamente significativa en la duración de la terapia antimicrobiana ($p = 0.001$), lo cual podría indicar una resolución más rápida del proceso infeccioso. Asimismo, se documentó una menor estancia hospitalaria entre los sobrevivientes del grupo tratado ($p = 0.012$), reflejando una mejor evolución clínica general y una recuperación más rápida. Otros indicadores clínicos también mostraron beneficios relevantes. En particular,

se registró una menor necesidad de soporte respiratorio mediante presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en los pacientes que recibieron pentoxifilina ($p = 0.03$), lo que podría estar relacionado con una menor afectación sistémica y pulmonar secundaria a la sepsis. Finalmente, se evidenció una reducción significativa en la necesidad de transfusiones de plasma en el grupo tratado ($p = 0.03$), lo que sugiere una menor gravedad del cuadro clínico.

The Effect of Pentoxifylline on
the Prevention of Ards in Picu
Patients: A Randomized Double-
Blind Clinical Trial (27)

Se incluyeron 34 niños de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Estos pacientes presentaban una alta susceptibilidad a la progresión del SDRA. Mediante un método aleatorizado y doble ciego, 17 pacientes recibieron comprimidos de pentoxifilina tres veces al día durante una semana, mientras que otros recibieron comprimidos de placebo en el mismo intervalo durante siete días.

El estudio evaluó el impacto de la pentoxifilina en la prevención del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos. Aunque el enfoque principal fue SDRA, los resultados proporcionan algunas observaciones relevantes para la sepsis neonatal debido a las características de los pacientes y el contexto clínico. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con pentoxifilina y placebo en la variación de parámetros clínicos como el puntaje de predicción de lesión pulmonar (LIPS), la saturación de oxígeno, y los niveles de proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR). Esto sugiere que la pentoxifilina no tuvo un efecto preventivo claro sobre el SDRA en este grupo de pacientes. Aunque no se abordó directamente la sepsis neonatal en el estudio, la pentoxifilina se ha sugerido en otros estudios como un agente potencial para modular la respuesta inflamatoria, que es central tanto en SDRA como en sepsis neonatal. Se sabe que la pentoxifilina tiene

propiedades antiinflamatorias y puede mejorar la función endotelial, lo que podría ser beneficioso para los neonatos con sepsis al reducir la inflamación sistémica y mejorar la perfusión orgánica.

Case Report: Pentoxifylline Use
for Inhibition of Significantly
Increased Inflammatory Response
in Preterm Infant with Diagnosed
Late-Onset Sepsis (28)

La eficacia de la pentoxifilina (PTX) en un recién nacido pretérmino con sepsis de inicio tardío fue evidente por la significativa reducción de la respuesta inflamatoria sistémica. Inicialmente, el paciente presentó un valor de IL-6 sérico extremadamente elevado (246,463 pg/mL), muy por encima del punto de corte diagnóstico para sepsis (30–313 pg/mL). La administración de PTX a una dosis inicial de 5 mg/kg/h no logró frenar el incremento de IL-6, pero al duplicar la dosis a 10 mg/kg/h, se observó una disminución progresiva de los niveles de IL-6, que descendieron a 240 pg/mL al octavo día de vida, y posteriormente a valores normales. Clínicamente, esto se acompañó de una mejora del estado general del paciente, resolución del shock séptico, estabilización hemodinámica, mejoría neurológica progresiva y extubación exitosa al día 23 de vida. No se reportaron efectos adversos significativos relacionados con el uso de PTX, y al tercer mes posalta, el lactante presentaba reflejos neurológicos apropiados y un electroencefalograma normal. Estos resultados evidencian la eficacia de PTX para reducir los marcadores inflamatorios, controlar la sepsis severa y posiblemente prevenir secuelas neurológicas en neonatos pretérmino.

Tabla 8. Efectos adversos, tolerancia y mejora de supervivencia de la pentoxifilina.

ARTÍCULO	EFFECTOS ADVERSOS	TOLERANCIA	MEJORA DE SUPERVIVENCIA
Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial (26)	No se registra datos	No se registra datos	los resultados en términos de la reducción en la duración de la terapia antimicrobiana, la estancia hospitalaria, el soporte respiratorio y las transfusiones de plasma sugieren mejoras clínicas relevantes que podrían implicar una mayor supervivencia en el grupo tratado con pentoxifilina.
The Effect of Pentoxifylline on the Prevention of Ards in Pcu Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial (27)	No se registran datos	Se evidenció una adecuada tolerancia clínica al tratamiento con pentoxifilina	No se registran datos

Case Report: Pentoxifylline Use for Inhibition of Significantly Increased Inflammatory Response in Preterm Infant with Diagnosed Late-Onset Sepsis (28)	El uso de pentoxifilina fue valorado como positivo en términos de efectos adversos. A lo largo del tratamiento, incluso con dosis superiores a las tradicionalmente utilizadas (hasta 10 mg/kg/h), no se reportaron efectos adversos atribuibles directamente al fármaco.	Se evidenció una adecuada tolerancia clínica al tratamiento con pentoxifilina en un neonato prematuro con sepsis de inicio tardío y una respuesta inflamatoria severa. El paciente recibió inicialmente una dosis de 5 mg/kg/h, la cual fue duplicada a 10 mg/kg/h ante el aumento progresivo de los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6), y posteriormente reducida y mantenida por varias semanas. Durante todo el esquema terapéutico no se reportaron efectos adversos atribuibles a la pentoxifilina. lo que sugiere una buena tolerancia al fármaco incluso en dosis elevadas y durante una administración prolongada. Estos hallazgos respaldan el uso seguro de pentoxifilina como adyuvante en el manejo de sepsis neonatal grave, bajo vigilancia clínica estrecha y con ajuste de dosis basado en marcadores inflamatorios.	Lactante mostró una evolución clínica favorable y sin secuelas graves al alta ni en el seguimiento neurológico a los tres meses de edad corregida, lo que respalda el perfil seguro del medicamento.
---	---	--	--

DISCUSIÓN

Dentro del enfoque terapéutico complementario a los antibióticos, tanto el uso de probióticos como la administración de pentoxifilina han sido estudiados como alternativas con potencial clínico.

Wala et al. (20) observaron un aumento del uso de probióticos en UCIN de Estados Unidos, motivado principalmente por su utilidad preventiva frente a NEC (98,8%), aunque sus resultados derivan de encuestas y no de estudios clínicos directos. De manera complementaria, Devarajalu et al. (21) demostraron que la administración de probióticos mejora la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y reduciendo microorganismos patógenos como *Acinetobacter* y *Klebsiella*. En el contexto europeo, Blanchetière et al. (22) documentaron que el uso de probióticos se asoció con una reducción del 46 % en NEC, 12–14 % en sepsis neonatal tardía y 24 % en mortalidad, además de una recuperación nutricional más rápida y menor duración de hospitalización, hallazgos que coinciden con los beneficios percibidos por Wala et al. (20) y los efectos observados por Devarajalu et al. (21).

Así mismo, Healy et al. (23) identificaron que, tras la introducción de la suplementación probiótica rutinaria, existió una reducción significativa en el riesgo de muerte y/o NEC severa así como una disminución de sepsis tardía, aunque reconocen que otros factores clínicos pudieron influir en los resultados, así mismo, Agha et al. (25), mediante el análisis de más de 300 000 neonatos en EE. UU., encontraron que la adopción hospitalaria de probióticos se relacionó con una reducción del 18 % en el riesgo de NEC, aunque sin impacto significativo en sepsis o mortalidad.

El Sebaie et al. (26) demostraron que la administración intravenosa de pentoxifilina se asoció a un aumento significativo de los niveles de proteína C, lo que sugiere una mejor modulación de la respuesta inflamatoria y posiblemente una mejora en la función endotelial. Además, se observaron beneficios clínicos relevantes como una reducción significativa en la duración del tratamiento antibiótico, menor estancia hospitalaria, menor necesidad de soporte respiratorio (CPAP) y una reducción en el uso de transfusiones de plasma. De manera similar Agnieszka et al. (28) describieron un caso clínico de un recién nacido prematuro con sepsis de inicio tardío en el que el uso de pentoxifilina a dosis ajustadas logró reducir de forma notable los niveles de IL-6 y estabilizar al paciente sin efectos adversos.

Por otra parte, Nazemi et al. (27) estudian el efecto de la pentoxifilina en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Aunque no se evidenciaron diferencias significativas en parámetros inflamatorios o clínicos entre el grupo tratado y el grupo placebo, los autores destacaron que la pentoxifilina posee propiedades antiinflamatorias y potencial para mejorar la función endotelial, elementos también involucrados en la sepsis neonatal.

Wala et al. (20) reportaron efectos adversos importantes, incluyendo casos de sepsis vinculados a cepas probióticas, uno de los cuales resultó en la muerte de un neonato por *Bifidobacterium infantis*, lo que motivó alertas por parte de la FDA. Blanchetière et al. (22) también describieron bacteriemias ocasionales asociadas a probióticos, aunque en su mayoría fueron asintomáticas o leves. Patel et al. (24) coincidieron en que los eventos adversos graves son poco frecuentes y generalmente limitados a casos aislados de bacteriemia. Por el contrario, Healy et al., Devarajalu et al. (21) y Agha et al. (25) no encontraron efectos secundarios directamente relacionados con la suplementación, lo que sugiere un perfil de tolerancia aceptable cuando se administran bajo condiciones controladas.

En cuanto a la tolerancia y los beneficios clínicos, se observó consenso sobre la buena aceptación de los probióticos en neonatos prematuros. Devarajalu et al. (21) y Patel et al. (24) reportaron que los productos fueron bien tolerados y que su administración comenzó tras la instauración de la alimentación enteral, lo cual minimiza riesgos, del mismo modo, Wala et al. (20) destacaron que la mayoría de las UCIN usaban protocolos estandarizados, y una parte importante de los profesionales percibía mejor tolerancia digestiva. En relación con la supervivencia, Blanchetière et al. documentaron una reducción del 24 % en la mortalidad general, y Healy et al. (23) respaldaron su uso como estrategia segura para mejorar los desenlaces en neonatos muy prematuros. No obstante, Agha et al. (25) no hallaron un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad, aunque sí en la prevención de NEC.

Según El Sebaie et al. (26), el uso de pentoxifilina se asoció con una reducción significativa en la duración de la terapia antimicrobiana, la estancia hospitalaria y la necesidad de soporte respiratorio, lo que sugiere una posible mejora en la supervivencia de los neonatos tratados. Estos resultados indican una recuperación más rápida y una evolución clínica más favorable en los pacientes con sepsis de inicio tardío. Por su parte, Nazemi et al. (27) reportaron que los pacientes pediátricos toleraron bien el tratamiento con pentoxifilina, sin efectos adversos

importantes, aunque no se encontraron datos que sugirieran una mejora directa en la supervivencia.

En un caso reportado por Agnieszka et al., (28) el tratamiento con pentoxifilina fue bien tolerado incluso a dosis más altas (hasta 10 mg/kg/h), sin efectos adversos. El paciente, un neonato prematuro con sepsis grave y una respuesta inflamatoria elevada, mostró una notable mejoría clínica, sin secuelas a largo plazo. Este caso refuerza la seguridad y eficacia de la pentoxifilina en el manejo de la sepsis neonatal grave, especialmente cuando se ajusta la dosis en función de los marcadores inflamatorios. En conjunto, los estudios de El Sebaie et al. (26), Nazemi et al. (27) y Agnieszka et al. (28) destacan el perfil favorable de la pentoxifilina, sugiriendo que puede ser una opción terapéutica útil en la sepsis neonatal grave, siempre bajo supervisión clínica adecuada y ajustes de dosis basados en la respuesta inflamatoria.

Nuestros resultados sugieren que la pentoxifilina y los probióticos representan opciones terapéuticas coadyuvantes novedosas en el tratamiento de la sepsis neonatal. Las investigaciones futuras deberían enfocarse en realizar ensayos clínicos comparativos que evalúen directamente dosis óptimas, seguridad a largo plazo y posibles efectos sinérgicos entre ambos tratamientos.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados analizados, la administración de probióticos como el uso de pentoxifilina pueden aportar beneficios complementarios en la evolución de neonatos con sepsis, los probióticos han sido vinculados con una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales graves con una posible reducción de la mortalidad y la pentoxifilina ha mostrado efectos positivos sobre indicadores clínicos y bioquímicos, como la disminución de citocinas proinflamatorias, menor necesidad de soporte invasivo y una recuperación más rápida.

Dentro de los posibles efectos adversos, los probióticos presentan una tolerancia adecuada en la mayoría de los casos, aunque se han presentado complicaciones poco frecuentes, como infecciones asociadas a las cepas administradas y dentro de la pentoxifilina no se reportaron efectos adversos relevantes incluso en esquemas prolongados o con dosis elevadas, lo cual sugiere un perfil de seguridad bueno.

En cuanto a la tolerancia, adherencia y posible influencia en la supervivencia, el uso de probióticos está bien establecido en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales, especialmente tras el inicio de la alimentación enteral, y que su implementación puede ser segura y aceptada, así mismo, la pentoxifilina ha sido bien tolerada en diferentes esquemas de dosificación y podría contribuir a una evolución clínica más favorable.

Al analizar la literatura se reveló que ambas intervenciones tienen beneficios terapéuticos complementarios bien definidos, aunque dirigidos a momentos diferentes del proceso clínico. Los probióticos han demostrado un papel importante en la reducción del riesgo de enterocolitis necrosante y de sepsis tardía, mientras que la pentoxifilina suele ser más útil una vez instaurado el cuadro séptico, al modular la respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, la carencia de estudios comparativos directos entre ambas terapias impide establecer cuál es más efectiva en términos generales. En este sentido, sería conveniente desarrollar investigaciones con diseños homogéneos que permitan evaluar su efectividad relativa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses económico, personal ni académico relacionado con la realización y presentación de la presente tesis titulada: “Eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal: revisión sistemática”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bethou A, Bhat BV. Neonatal Sepsis-Newer Insights. Indian J Pediatr. marzo de 2022;89(3):267-73.
2. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. Pediatr Res. abril de 2023;93(5):1141-8.
3. Carolin Fleischmann, Félix Reichert, Alessandro Cassini, Rosa Horner, Thomas Harder, Robby Markwart, Marc Tröndle, Yoanna Savova, Niranjana Kissoon, Peter Schlattmann, Konrad Reinhart, Benedetta Allegranzi, Tim Eckmanns. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis | Archives of Disease in Childhood [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/106/8/745.long>
4. Macarena Uranga. La importancia de conocer la epidemiología local de la sepsis neonatal. Arch Argent Pediatr [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 9 de mayo de 2025];121(3). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n3a19.pdf>
5. Bernal DSD, Hernández SLH, Kasent MYS, Flores JKP. Sepsis neonatal y cuidados de enfermería en recién nacidos atendidos en hospitales de Ecuador. RECIAMUC. 31 de enero de 2022;6(1):294-302.
6. Ryan Tennant, Jennifer Graham, Julieta Kern, Kate Mercer, J. Mark Ansermino y Catherine M. Burns. A scoping review on pediatric sepsis prediction technologies in healthcare | npj Digital Medicine [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41746-024-01361-9>
7. Julia Anna Bielicki. Neonatal sepsis: a complex high-impact global health challenge urgently requiring prioritization - Clinical Microbiology and Infection [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(23\)00535-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(23)00535-9/fulltext)
8. Emma Persad, Kerstin Jost, Antoine Honoré, David Forsberg, Karen Coste, Hanna Olsson, Susanne Rautiainen, Eric Herlenius. Neonatal sepsis prediction through clinical decision

- support algorithms: A systematic review - Persad - 2021 - Acta Paediatrica - Wiley Online Library [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16083>
9. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotising enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de junio de 2023;6(6):CD004205.
 10. Peng P, Xia Y. Influeny of pentoxifylline treatment for neonatal sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Hong Kong J Emerg Med*. 1 de marzo de 2022;29(2):121-8.
 11. Serife Kurul, H. Rob Taal, Robert B. Flint, Jan Mazela, Irwin KM Reiss, Karel Allegaert, Sinno HP Simons. Protocol: Pentoxifylline optimal dose finding trial in preterm neonates with suspected late onset sepsis (PTX-trial) - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794420/>
 12. Istemi Han Celik, Morcos Hanna, Fuat Emre Canpolat y Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future | Pediatric Research [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01696-z>
 13. Emily M. Mercer, María Claire Arrieta. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122152/>
 14. Belal N. Alshaikh, José Ting, Seungwoo Lee, Brigitte Lemyre, Jonathan Wong, Jehier Afifi, Marc Beltempo, Prakesh S Shah. Effectiveness and Risks of Probiotics in Preterm Infants - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39933567/>
 15. Faiza Iqbal, N Siva, Manasa Kolibylu Raghupathy, Leslie Edward S Lewis, Apurv Barche, Jayashree Purkayastha, Bebé S Nayak. Probiotic effect in preterm neonates with sepsis - A systematic review protocol - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39114384/>
 16. Jumana Samara, Shirin Moossavi, Belal Alshaikh, Van A Ortega, Veronika Kuchařová Pettersen, Tahsin Ferdous, Suzie L Hoops, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely

- preterm infants - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550672/>
17. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas - Revista Española de Cardiología [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
 18. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
 19. JBI Critical Appraisal Tools | JBI [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
 20. Samantha J. Wala ,Mecklin V. Ragan ,Erin Pryor ,Jennifer Canvasser ,Karen A. Diefenbach yGail E. Besner. Uso contemporáneo de probióticos profilácticos en UCIN de Estados Unidos: actualización de una encuesta | Revista de Perinatología [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-024-01952-0>
 21. Prabavathi Devarajalu, Jogender Kumar, Sourabh Dutta, Savita Verma Attri, Jayakanthan Kabeerdoss. Frontiers | Gut microbiota of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1329926/full>
 22. Amélie Blanchetière, Charles Dolladille, Isabelle Goyer, Olivier Join-Lambert, Laura Fazilleau. State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-Speaking European Countries [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/12/1889>
 23. David B. Healy, Benjamin Campbell-Green, Vicki Livingstone, C. Anthony Ryan, R. Paul Ross, Catalina Stanton, Eugene M. Dempsey. Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants - Healy - 2023 - Acta Paediatrica - Wiley Online Library [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16923>

24. Neaha Patel; Grupo Colaborativo NeoTRIPS ; Katie Evans, Janet Berrington, Lisa Szatkowski, Kate Costeloe, Shalini Ojha, Pablo Fleming, Cheryl Battersby. How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units? - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37451704/>

25. Leila Agha, Douglas Staiger, Cristóbal Brown, Roger F. Soll, Jeffrey D. Horbar, Erika M. Edwards. Association of Hospital Adoption of Probiotics With Outcomes Among Neonates With Very Low Birth Weight - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37171798/>

26. El Sebaie D, Mansi Y, Nasr AS, Khairy SA, Tosson AMS. Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial. *Egypt J Hosp Med*. 1 de octubre de 2022;89(1):4930-7.

27. Nazemi seyedeh S, Jomezadeh V, Khademi G, Rahsepar S, Hajzadeh G, Naseri M, et al. The Effect of Pentoxifylline on the Prevention of Ards in Picu Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *J Pediatr Perspect* [Internet]. enero de 2024 [citado 9 de mayo de 2025];12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.22038/ijp.2024.72502.5274>

28. Ryszard Lauterbach, Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad Jagellónica de Cracovia, Polonia. Case Report: Pentoxifylline Use for Inhibition of Significantly Increased Inflammatory Response in Preterm Infant with Diagnosed Late-Onset Sepsis. [Internet]. [citado 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/case-report-pentoxifylline-use-for-inhibition-of-significantly-increased-inflammatory-response-in-preterm-infant-with-diagnosed-late-onset-sepsis->

ANEXOS

Anexo 1. Tabla con las características de los artículos incluidos y excluidos.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI	INCLUIDO	EXCLUIDO	MOTIVO DE LA EXCLUSIÓN
1	Pubmed	Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants	Samara et al	2022	Canadá	DOI: 10.1016/j.chom.2022.04.005		x	No relacionado al tema de investigación
2	Pubmed	Impact of Extreme Prematurity, Chorioamnionitis, and Sepsis on Neonatal Monocyte Characteristics and Functions	Qazi et al	2024	Suecia	DOI: 10.1159/000541468		x	No relacionado al tema de investigación
3	Pubmed	Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics	Robertson et al	2020	Francia	DOI: 10.1136/archdischild-2019-317346		x	No relacionado al tema de investigación
4	Pubmed	Neonatal administration of Lactiplantibacillus plantarum ATCC 202195 with or without fructooligosaccharide in Bangladesh: a placebo-controlled randomized trial	Pell et al	2025	Bangladesh	DOI: 10.1128/msphere.01032-24		x	No relacionado al tema de investigación
5	Pubmed	Protocol: Pentoxifylline optimal dose finding trial in preterm neonates with suspected late onset sepsis (PTX-trial)	Kurul et al	2021	Reino Unido	https://doi.org/10.1186/s12887-021-02975-8		x	No relacionado al tema de investigación

6	Taylor & Francis	Hierarchical Predictors of Mortality in Neonatal Sepsis at Jimma Medical Center, Ethiopia: A Case–Control Study	Geleta et al	2024	Etiopia	https://doi.org/10.2147/JMDH.S446303	x	No relacionado al tema de investigación
7	Taylor & Francis	Neonatal intestinal colonization of <i>Streptococcus agalactiae</i> and the multiple modes of protection limiting translocation	Greenfield et al	2024	EEUU	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/JMDH.S446303	x	No relacionado al tema de investigación
8	Taylor & Francis	Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis	Duess et al	2023	USA	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2023.2221470	x	No relacionado al tema de investigación
9	Taylor & Francis	Maternal stress during the third trimester of pregnancy and the neonatal microbiome	Weiss et al	2023	USA	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/14767058.2023.2214835	X	No se relaciona con la población de estudio
10	Taylor & Francis	Preterm infants at low risk for early-onset sepsis differ in early fecal microbiome assembly	Mukhopadhyay et al	2022	EEUU	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2022.2154091	x	No relacionado al tema de investigación
11	Taylor & Francis	Global Insights and Key Trends in Gut Microbiota Research for Premature Infants: A Bibliometric and Visualization Study	Yang et al	2024	China	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/JMDH.S483332	x	No relacionado al tema de investigación
12	Taylor & Francis	The effect of early probiotic exposure on the preterm infant gut microbiome development	Hui et al	2021	Dinamarca	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2021.1951113	x	No relacionado al tema de investigación
13	Taylor & Francis	Timing of antimicrobial prophylaxis for cesarean section is critical for gut microbiome development in term born infants	Bossung et al	2022	Alemania	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2022.2038855	x	No se relaciona con la población de estudio

14	Taylor & Francis	Retrospective Analysis of Sensitivity Characteristics of Enterobacteriaceae: A Study Based on Specimen Types, Sex, and Age Bracket of Patients	Wen et al	2023	China	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/IDR.S401341	x	No relacionado al tema de investigación
15	Taylor & Francis	Pseudocin 196, a novel lantibiotic produced by Bifidobacterium pseudocatenulatum elicits antimicrobial activity against clinically relevant pathogens	Sanchez-Gallardo et al	2024	Irlanda	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2024.2387139	x	No relacionado al tema de investigación
16	Taylor & Francis	Initiation of Breast Milk Expression and Associated Factors Among Mothers of Preterm and Low Birth Weight Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Units of Government Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia, 2020	Hirpha et al	2021	Etiopía	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/PHMT.S294032	x	No relacionado al tema de investigación
17	Taylor & Francis	Effects of an anti-inflammatory diet (AID) on maternal and neonatal health outcomes in pregnant Chinese patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab (IFX)	Ye et al	2024	China	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/00365521.2024.2423828	x	No se relaciona con la población de estudio
18	Taylor & Francis	Probiotic Combination CBLEB Alleviates Streptococcus pneumoniae Infection Through Immune Regulation in Immunocompromised Rats	Lv et al	2022	China	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/JIR.S348047	x	No se relaciona con la población de estudio
19	Taylor & Francis	A systematic review of associations between gut	Neves et al	2023	USA	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2023.2190301	x	No relacionado al tema de investigación

microbiota composition and growth failure in preterm neonates								
20	Taylor & Francis	Cholestasis impairs gut microbiota development and bile salt hydrolase activity in preterm neonates	Lynch et al	2023	USA	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2023.2183690	x	No relacionado al tema de investigación
21	Taylor & Francis	Limosilactobacillus reuteri normalizes blood–brain barrier dysfunction and neurodevelopment deficits associated with prenatal exposure to lipopolysaccharide	Lu et al	2023	USA	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2023.2178800	x	No relacionado al tema de investigación
22	Taylor & Francis	Hospital Admission Profile of Neonates for Conditions Originating in the Perinatal Period in England and Wales Between 1999–2020: An Ecological Study	Al-shehri et al	2022	Inglaterra	https://doi.org/10.2147/IJGM.S354847	x	No relacionado al tema de investigación
23	Taylor & Francis	Pathogen-specific alterations in intestinal microbiota precede urinary tract infections in preterm infants: a longitudinal case-control study	Hong et al	2024	China	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1080/19490976.2024.2333413	x	No relacionado al tema de investigación
24	Taylor & Francis	The Mean Platelet Volume Combined with Procalcitonin as an Early Accessible Marker Helps to Predict the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants	Cai et al	2022	London	DOI: 10.2147/IJGM.S346665	x	No relacionado al tema de investigación
25	Taylor & Francis	Bacteroidota and Lachnospiraceae integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment	Oliphant et al	2021	EEUU	DOI: 10.1080/19490976.2021.1997560	x	No relacionado al tema de investigación

26	Taylor & Francis	Bacteroides fragilis alleviates necrotizing enterocolitis through restoring bile acid metabolism balance using bile salt hydrolase and inhibiting FXR-NLRP3 signaling pathway	Chen et al	2024	London	DOI:10.1080/19490976.2024.2379566	x	No relacionado al tema de investigación
27	Taylor & Francis	Multi-omics analysis revealing the interplay between gut microbiome and the host following opioid use	Kolli et al	2023	Miami	DOI: 10.1080/19490976.2023.2246184	x	No relacionado al tema de investigación
28	Taylor & Francis	A Prospective Study of Growth Rate, Disease Incidence, and Mortality in Kittens Less than 9 Weeks of Age in Shelter and Foster Care	Berliner et al	2022	London	DOI: 10.1080/10888705.2021.2021409	x	No relacionado al tema de investigación
29	Taylor & Francis	Modulating effects of heat-killed and live Limosilactobacillus reuteri PSC102 on the immune response and gut microbiota of cyclophosphamide-treated rats	Ali et al	2024	EEUU	DOI: 10.1080/01652176.2024.2344765	x	No relacionado al tema de investigación
30	Taylor & Francis	Lyophilized Escherichia coli strains stored for 40–50 years: morphological, serotypic, biochemical characteristics and drug sensitivity	Eremlieva et al	2023	London	DOI: 10.1080/13102818.2023.2191737	x	No relacionado al tema de investigación
31	Taylor & Francis	Genomic characterization of four Escherichia coli strains isolated from oral lichen planus biopsies	Min et al	2021	London	DOI: 10.1080/20002297.2021.1905958	x	No relacionado al tema de investigación
32	Taylor & Francis	Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis	McDonnell et al	2021	EEUU	DOI: 10.1080/19490976.2020.1870402	x	No relacionado al tema de investigación

33	Taylor & Francis	Untargeted metabolomics and quantitative label-free proteomics analysis of whole milk protein from Chinese native buffaloes	Prabakusuma et al	2023	Londo	DOI: 10.1080/19476337.2023.2264953	x	No relacionado al tema de investigación
34	Taylor & Francis	Fecal virus-like particles are sufficient to reduce necrotizing enterocolitis	Offersen et al	2024	EEUU	DOI: 10.1080/19490976.2024.2392876	x	No relacionado al tema de investigación
35	Taylor & Francis	Gut microbiota genome features associated with brain injury in extremely premature infants	Seki et al	2024	Londres	DOI: 10.1080/19490976.2024.2410479	x	No relacionado al tema de investigación
36	Taylor & Francis	Oxygen concentration modulates colibactin production	Bossuet et al	2023	Londres	DOI: 10.1080/19490976.2023.2222437	x	No relacionado al tema de investigación
37	Scopus	Incidence, diagnostics, therapeutic management and outcomes of paediatric intestinal pseudo-obstruction in the Netherlands: A 20-year retrospective cohort study	Demirok et al	2025	Países Bajos	https://doi.org/10.1002/jpn3.12400	x	No relacionado al tema de investigación
38	Scopus	Gut microbiota in preterm infants with late-onset sepsis and pneumonia: a pilot case-control study	Ma et al	2024	China	https://doi.org/10.1186/s12866-024-03419-w	x	No relacionado al tema de investigación
39	Scopus	Role of central endpoint adjudication and challenges in trials on neonatal sepsis—a case of ProSPoNS trial	Sinha et al	2024	India	https://doi.org/10.1186/s13063-024-08298-0	x	No relacionado al tema de investigación
40	Scopus	Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis and mortality among extremely preterm	Kruth et al	2024	Suecia	https://doi.org/10.1186/s13063-024-08088-8	x	No relacionado al tema de investigación

		infants— the Probiotics in Extreme Prematurity in Scandinavia (PEPS) trial: study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, and registry- based randomized controlled trial						
41	Scopus	Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis	Zhao et al	2024	China	https://doi.org/10.1186/s12887-024-04607-3	x	No relacionado al tema de investigación
42	Scopus	Bifidobacterium and Lactobacillus Probiotics and Gut Dysbiosis in Preterm Infants	Van Rossum et al	2024	Alemania	doi:10.1001/jamapediatrics.2024.2626	x	No relacionado al tema de investigación
43	Scopus	Changes in the intestinal microbiome of the preterm baby associated with stopping non-invasive pressure support: a prospective cohort study	Hutchinson et al	2024	Reino Unido	doi:10.1136/ bmjpo-2024-002675	x	No relacionado al tema de investigación
44	Scopus	Impact of Extreme Prematurity, Chorioamnionitis, and Sepsis on Neonatal Monocyte Characteristics and Functions	Qazi et al	2024	Suecia	https://doi.org/10.1159/000541468	x	Duplicado
45	Scopus	Are Newer Drugs Better? An Analysis of Neonatal Pharmacological Treatments across Generations	Lai et al	2024	Malasia	https://doi.org/10.1159/000539729	x	No relacionado al tema de investigación

46	Scopus	Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update	Wala et al	2024	EEUU	https://doi.org/10.1038/s41372-024-01952-0	x	
47	Scopus	Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Born <26 Weeks Gestation before and after Implementation of a Nutrition-Care Bundle	Res et al	2024	Canadá	https://doi.org/10.3390/children11040475	x	No se relaciona con la población de estudio
48	Scopus	Attenuation of acute kidney injury in a murine model of neonatal Escherichia coli sepsis	Speer et al	2024	EEUU	https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1507914	x	No se relaciona con la población de estudio
49	Scopus	Ligilactobacillus salivarius V4II-90 eradicates Group B Streptococcus colonisation during pregnancy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Gálvez et al	2024	España	DOI: 10.1163/18762891-bja00021	x	No se relaciona con la población de estudio
50	Scopus	Gut microbiota of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India	Devarajalu et al	2024	India	https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1329926	x	
51	Scopus	State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-Speaking European Countries	Blanchetière et al	2023	Francia	https://doi.org/10.3390/children10121889	x	
52	Scopus	Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants	Healy et al	2023	Suecia	https://doi.org/10.1111/apa.16923	x	

53	Scopus	Longitudinal observational study protocol - Preterm Infants: Microbiome Establishment, Neuro-CrossTalk and Origins (PIMENTO)	Healy et al	2023	Reino Unido	DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075060	x	No relacionado al tema de investigación
54	Scopus	How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units?	Patel et al	2023	Reino Unido	https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002012	x	
55	Scopus	Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotising enterocolitis in neonates	Pammi et al	2023	Reino Unido	https://doi.org/10.1002/14651858.CD004205.pub4	x	No se relaciona con la población de estudio
56	Scopus	Prolonged Streptococcus gallolyticus subsp. pasteurianus gut colonization in healthcare workers and potential transmission role in neonatal sepsis	Chang et al	2023	Taiwán	DOI 10.1016/j.jmii.2023.02.004	x	No relacionado al tema de investigación
57	Scopus	Association of Hospital Adoption of Probiotics with Outcomes among Neonates with Very Low Birth Weight	Agha et al	2023	EEUU	DOI: 10.1001/jamahealthforum.2023.0960	x	
58	Scopus	Study protocol for economic evaluation of probiotic intervention for prevention of neonatal sepsis in 0-2-month-old low-birth weight infants in India: The ProSPoNS trial	Anju et al	2023	India	DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068215	x	No relacionado al tema de investigación
59	Scopus	Interventions for reducing late-onset sepsis in neonates: an umbrella review	Abdul et al	2023	Canadá	DOI: 10.1515/jpm-2022-0131	x	No se relaciona con la población de estudio
60	Scopus	Probiotics, gut microbiota, and diseases associated with the	Dobryk et al	2023	Ucrania	DOI: 10.15574/SP.2023.131.22	x	No se relaciona con la

immaturity of the digestive tract in very preterm infants								población de estudio
61	Scopus	Gene filtering strategies for machine learning guided biomarker discovery using neonatal sepsis RNA-seq data	Parkinson et al	2023	Australia	DOI: 10.3389/fgene.2023.1158352	x	No relacionado al tema de investigación
62	Scopus	Red blood cell transfusions post diagnosis of necrotizing enterocolitis and the deterioration of necrotizing enterocolitis in full-term and near-term infants: a propensity score adjustment retrospective cohort study	Luo et al	2022	China	DOI: 10.1186/s12887-022-03276-4	x	No relacionado al tema de investigación
63	Scopus	Early antibiotic use and incidence of necrotising enterocolitis in very preterm infants: A protocol for a UK based observational study using routinely recorded data	Shen et al	2022	Denmark	DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065934	x	No relacionado al tema de investigación
64	Scopus	A synonymous mutation in PI4KA impacts the transcription and translation process of gene expression	Zhang et al	2022	China	DOI: 10.3389/fimmu.2022.987666	x	No relacionado al tema de investigación
65	Scopus	Exploring the long-term colonisation and persistence of probiotic-prophylaxis species on the gut microbiome of preterm infants: a pilot study	Westaway et al	2022	Australia	DOI: 10.1007/s00431-022-04548-y	x	No relacionado al tema de investigación
66	Scopus	Pneumatosis coli in preterm neonates: Can they be managed more conservatively to maintain the intestinal milieu?	Lee et al	2022	Singapore	DOI: 10.1136/bcr-2022-250274	x	No relacionado al tema de investigación

67	Scopus	Pentoxifylline in the treatment of neonatal vasospasm and thromboembolism: An observational case series study	Bayraktar	2022	Turkey	DOI: 10.1111/jcpt.13565	x	No relacionado al tema de investigación
68	Scopus	To Probiotic or Not to Probiotic: A Metagenomic Comparison of the Discharge Gut Microbiome of Infants Supplemented With Probiotics in NICU and Those Who Are Not	Westawey et al	2022	Australia	DOI: 10.3389/fped.2022.838559	x	No relacionado con la población de estudio
69	Scopus	The Impact of Interventions to Prevent Neonatal Healthcare-associated Infections in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review	Fitzgerald et al	2022	London	DOI: 10.1097/INF.0000000000003320	x	No relacionado al tema de investigación
70	Scopus	Influency of pentoxifylline treatment for neonatal sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies	Peng et al	2022	China	DOI: 10.1177/1024907919864248	x	No relacionado al tema de investigación
71	Scopus	Effect of single versus multistrain probiotic in extremely preterm infants: A randomised trial	Athalye - jape et al	2022	Australia	DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000811	x	No relacionado al tema de investigación
72	Scopus	The predictors of necrotizing enterocolitis in newborns with low birth weight: A retrospective analysis	Tan et al	2022	China	DOI: 10.1097/MD.00000000000028789	x	No relacionado al tema de investigación
73	Scopus	Protocol: Pentoxifylline optimal dose finding trial in preterm neonates with suspected late onset sepsis (PTX-trial)	Kurul et al	2021	Reino Unido	DOI: 10.1186/s12887-021-02975-8	x	Duplicado

74	Scopus	Hemadsorption as rescue therapy for patients with multisystem organ failure in pediatric intensive care— Report of two cases reports and review of the literature	Steurer et al	2021	Países Bajos	DOI: 10.1111/aor.14047	x	No relacionado al tema de investigación
75	Scopus	Evaluating the efficacy of a multistrain probiotic supplementation for prevention of neonatal sepsis in 0–2-month-old low birth weight infants in India—the “ProSPoNS” Study protocol for a phase III, multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Sinha et al	2021	India	DOI: 10.1186/s13063-021-05193-w	x	No relacionado con la población de estudio
76	Scopus	The Role of Probiotics Prophylaxis Duration in Preventing Necrotizing Enterocolitis: A Single-Center Retrospective Study	Zhu et al	2021	China	DOI: 10.5812/ijp.114996	x	No relacionado al tema de investigación
77	Scopus	Lactobacillus rhamnosus sepsis associated with probiotic therapy in an extremely preterm infant: Pathogenesis and a review for clinicians	Chiang et al	2021	Taiwán	DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.029	x	No relacionado al tema de investigación
78	Scopus	A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: The no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study	Prusakov et al	2021	EEUU	DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100727	x	No relacionado al tema de investigación
79	Scopus	Extreme prematurity and sepsis strongly influence frequencies and functional characteristics of	Rahman Qazi et al	2021	Sweden	DOI: 10.1002/cti2.1294	x	No relacionado al tema de investigación

circulating $\gamma\delta$ T and natural killer cells								
80	Google Académico	Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial	El Sebaie et al	2022	Egipto	DOI: 10.21608/ejhm.2022.260862	x	
81	Google Académico	Stability of pentoxifylline injection: application to neonatal/pediatric care setting	Strunk et al	2021	EEUU	DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.035	x	No relacionado al tema de investigación
82	Google Académico	The Effect of Pentoxifylline on the Prevention of Ards in Picu Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial	Nazemi et al	2024	Irán	https://doi.org/10.22038/ijp.2024.72502.5274	x	
83	Google Académico	Case Report: Pentoxifylline Use for Inhibition of Significantly Increased Inflammatory Response in Preterm Infant with Diagnosed Late-Onset Sepsis	Agnieszka et al.	2025	Polonia	https://doi.org/10.29011/2574-7754.102159	x	

Anexo 2: Tabla con las características de los artículos incluidos.

NUMERACIÓN	TÍTULO	OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	METODOLOGÍA	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
46	Contemporary use of prophylactic probiotics in NICUs in the United States: a survey update	Evaluar las prácticas actuales de administración de probióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de Estados Unidos, especialmente antes y después de las advertencias emitidas por la FDA en el otoño de 2023.	Este estudio transversal fue aprobado por un comité ético y se llevó a cabo en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de EE. UU. con el objetivo de conocer el uso actual de probióticos profilácticos en neonatos. Se distribuyó una encuesta electrónica a los miembros de la Sección de Medicina Neonatal y Perinatal (SONPM) de la AAP, y también a representantes de 580 UCIN de nivel III y IV entre 2022 y 2023. La encuesta recogió información sobre los protocolos específicos de administración de probióticos, incluyendo las dosis, la frecuencia, los productos comerciales utilizados y los eventos adversos reportados. También se incluyeron preguntas sobre la influencia de la declaración de la AAP en el uso de probióticos y si una opción aprobada por la FDA afectaría su uso. Además, se preguntó sobre la edad gestacional de inicio de los probióticos. La encuesta fue enviada a neonatólogos, becarios, directores médicos y personal de enfermería de las UCIN. Dado que la FDA emitió advertencias en 2023 sobre los probióticos, se realizó una encuesta de seguimiento en diciembre de 2023 a los participantes que habían proporcionado su correo electrónico, para evaluar si aún administraban probióticos. Las respuestas fueron analizadas tanto a nivel individual como institucional, utilizando la respuesta más reciente por centro.	Analizó las prácticas actuales del uso de probióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en los EE. UU. Según los resultados obtenidos de la encuesta, el 29.1% de las UCIN encuestadas administraban probióticos profilácticos a neonatos prematuros, lo que refleja una adopción moderada de esta intervención. Sin embargo, se observó una disminución significativa en el uso de estos tratamientos a partir de las advertencias de la FDA en 2023, lo que contribuyó a que el uso de probióticos se redujera en muchas de estas unidades. Además, la aceptación por parte de los proveedores de atención neonatal mostró que el 71.4% de los proveedores estaban dispuestos a administrar probióticos a neonatos prematuros si estuviera disponible una formulación de probióticos que estuviera aprobada por la FDA. Este dato subraya el interés de los profesionales en usar probióticos para prevenir complicaciones en neonatos, aunque existe una necesidad de productos aprobados oficialmente para garantizar su seguridad y eficacia.	En conclusión, encontramos que el 29,1 % de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de Nivel III y Nivel IV encuestadas proporcionaban probióticos profilácticos de rutina a neonatos prematuros al momento de nuestra encuesta inicial. Sin embargo, las recientes advertencias de la FDA sobre el uso de probióticos en bebés prematuros prácticamente han eliminado el uso de esta terapia potencialmente vital en EE. UU. Por lo tanto, es crucial mejorar las estrategias de prevención, incluyendo la implementación de formulaciones probióticas aprobadas por la FDA. Los amplios beneficios reportados de la administración de probióticos incentivan una mayor inversión en la investigación y el desarrollo de probióticos seguros y

eficaces para bebés prematuros.

50	Gut microbiota of preterm infants in the neonatal intensive care unit: a study from a tertiary care center in northern India	Evaluar la microbiota intestinal de neonatos prematuros extremadamente prematuros y moderadamente prematuros durante el primer mes de vida en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Además, el estudio busca analizar el impacto de factores como la edad gestacional, la suplementación con probióticos y la incidencia de morbilidades como sepsis y enterocolitis necrotizante (NEC) en la microbiota intestinal de estos neonatos.	Se reclutaron neonatos ingresados en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y se recogieron muestras de heces semanalmente desde el séptimo día de vida hasta el día 30. Se extrajo ADN con el kit de aislamiento de ADN DNeasy Powersoil. Se realizó la secuenciación del gen ARNr 16S, dirigido a la región V3-V4, mediante la plataforma MiSeq. Las lecturas secuenciadas se procesaron en el pipeline DADA2 para obtener una tabla de variantes de secuencia de ampliaciones (ASV). Todos los análisis bioinformáticos y estadísticos se realizaron con diferentes paquetes del entorno estadístico R.	El estudio sobre la microbiota intestinal de neonatos prematuros en la UCIN reveló varios hallazgos clave. No se observaron diferencias significativas en la diversidad microbiana entre los neonatos con distintas condiciones clínicas. Sin embargo, los neonatos extremadamente prematuros (menos de 28 semanas de gestación) presentaron una menor abundancia de Bifidobacterium breve en comparación con los neonatos prematuros moderados (29-32 semanas de gestación). Además, la administración de probióticos en estos neonatos aumentó la abundancia de Bifidobacterium y redujo la de Acinetobacter, independientemente de la edad gestacional. Estos resultados sugieren que la edad gestacional y la suplementación con probióticos influyen en la microbiota intestinal de los neonatos prematuros, lo que podría tener implicaciones para su salud.	La edad gestacional y la suplementación con probióticos alteran la microbiota intestinal de los recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN.
51	State of the Art of Probiotic Use in Neonatal Intensive Care Units in French-Speaking European Countries	Evaluar la tasa de uso de probióticos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) europeas, comparar los protocolos de administración e identificar las barreras y preocupaciones	El estudio adoptó un diseño observacional, multicéntrico y transversal para investigar las prácticas médicas relacionadas con el uso de probióticos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de países europeos francófonos. El objetivo principal fue determinar la proporción de UCIN que utilizan probióticos de manera rutinaria, mientras que los objetivos secundarios incluyeron comparar los protocolos	El estudio investigó el uso de probióticos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en países europeos de habla francesa. Los resultados mostraron que el 29,1% de las UCIN encuestadas administraban probióticos profilácticos a neonatos prematuros. Sin embargo, tras las advertencias emitidas por la FDA en	A pesar de los beneficios demostrados de los probióticos en la reducción de la enterocolitis necrotizante (ECN), la sepsis y la mortalidad en lactantes prematuros, la tasa de uso rutinario de probióticos sigue siendo baja en las UCIN

asociadas con el uso de probióticos.

de administración y explorar las razones detrás de su no uso. Los datos fueron recopilados mediante un cuestionario en línea administrado entre octubre de 2020 y junio de 2021, el cual se alojó en el sitio web Limesurvey. Este cuestionario fue enviado a médicos de UCIN en Francia, Suiza, Bélgica y otros países europeos, con un máximo de cinco recordatorios. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud Local del Hospital Universitario Caen Normandía. Las variables principales se centraron en el tipo de uso de probióticos (rutinario, ocasional o ausente), los protocolos de administración y las razones para no utilizarlos, además de recopilar información sobre el tamaño de la UCIN y los protocolos de alimentación. Los datos fueron procesados en Excel y analizados mediante estadísticas descriptivas, pruebas de Chi² y Fisher para explorar la relación entre las características de las UCIN y el tipo de uso de probióticos, comparando también los protocolos de administración y evaluando los obstáculos para el uso rutinario de probióticos.

2023, se observó una disminución notable en el uso de probióticos, especialmente en aquellas unidades que anteriormente usaban estos productos de forma rutinaria. En cuanto a la disposición de los proveedores de atención neonatal, el 71,4% de los médicos manifestó estar dispuesto a administrar probióticos a neonatos prematuros, siempre y cuando existiera una formulación aprobada por la FDA. Este dato sugiere que la falta de una formulación oficial aprobada podría ser una barrera para el uso generalizado de probióticos en estas unidades. En resumen, el uso de probióticos en las UCIN aumentó entre 2015 y 2023, pero disminuyó después de las advertencias regulatorias. La disponibilidad de formulaciones aprobadas por la FDA podría ser clave para incrementar su uso en los neonatos prematuros en estas unidades.

europeas. La comparación de los protocolos de administración revela una gran heterogeneidad, lo que refleja la falta de comparabilidad entre estudios sobre este tema. Dado que los probióticos están destinados a un uso preventivo, garantizar su seguridad es fundamental para su implementación rutinaria. Este estudio destaca la importancia de rigurosas medidas de control de calidad microbiológica en la producción de productos probióticos para garantizar su seguridad y eficacia en las UCIN. Se necesitan estudios adicionales para orientar a los profesionales clínicos en la elección del producto probiótico más adecuado para disminuir la ECN. Los estudios deben centrarse en la comparación de diferentes productos probióticos y protocolos de administración, así como en explorar el impacto de la administración de probióticos en la colonización intestinal y la persistencia de probióticos en las heces.

52	Neonatal outcomes following introduction of routine probiotic supplementation to very preterm infants	Evaluar el resultado combinado de muerte y/o necrosis de grado grave. Enterocolitis necrotizante (ECN) en bebés muy prematuros ingresados en la Maternidad de la Universidad de Cork Hospital, Irlanda, antes y después de la introducción de la suplementación rutinaria con Probióticos Bifidobacterium bifidum y Lactobacillus acidophilus	Estudio retrospectivo de lactantes <32 semanas de gestación y <1500 g supervivientes. Se realizó una evaluación de más de 72 h de vida. Dos épocas de 6 años; preprobióticos (Época 1:20082013) y con probióticos (Época 2: 20152020).	Se incluyeron setecientos cuarenta y cuatro infantes (Época 1: 391, Época 2: 353). El resultado primario se produjo en 67 lactantes (Época 1:37, Época 2: 30, p= 0,646). Tras el ajuste, la diferencia fue significativa (OR [IC del 95%]: 0,53 [0,29 a 0,97], p= 0,038). Las diferencias entre épocas no dependían de la edad gestacional. grupo (<28 semanas; ≥28 semanas).	Hubo una reducción asociada del resultado compuesto de enfermedad grave. grado ECN y/o muerte, después del ajuste por variables de confusión, con introducción de la administración rutinaria de un probiótico de B. bifidum y L. acidophilus en nuestra institución.
54	How frequent is routine use of probiotics in UK neonatal units?	identificar las prácticas actuales sobre el uso de probióticos en las unidades neonatales del Reino Unido mediante la red de Proyectos de Investigación y Mejora Dirigidos por Neonatales en Formación (NeoTRIPS)	En mayo de 2022, el equipo de investigación desarrolló una encuesta exploratoria de 21 ítems (material complementario en línea) para determinar el uso actual de probióticos en las unidades neonatales del Reino Unido. La estructura se diseñó en «Formularios de Google» ¹¹ , en la que se formularon tres preguntas a los encuestados para obtener información básica de la unidad neonatal, incluyendo la ubicación de la Red Operativa de Atención Neonatal (ODN) y el nivel de atención de la unidad (respuestas con casillas de verificación) y el nombre de la unidad neonatal (respuesta de texto libre).	Entre el 13 de agosto de 2022 y el 31 de octubre de 2022, 161 de 188 (86%) unidades neonatales completaron la encuesta. La tasa de respuesta en la UCIN fue de 50 de 57 (88%), en las ULN fue de 72 de 83 (87%) y en las UCE fue de 39 de 48 (81%). Setenta de las 161 (44%) unidades que respondieron utilizan probióticos actualmente, lo que representa 31 de 50 (62%), 28 de 72 (39%) y 11 de 39 (28%) de las UCIN, ULN y UCE que respondieron, respectivamente.	Esta encuesta confirma que un número cada vez mayor de unidades neonatales del Reino Unido administran probióticos a bebés prematuros. A medida que las unidades avanzan hacia el uso rutinario de probióticos, se necesitan sistemas para monitorear su eficacia, ya que algunos probióticos utilizados tienen evidencia limitada de beneficios.
57	Association of Hospital Adoption of Probiotics with	Estimar los cambios en el uso de probióticos entre neonatos con MBPN y evaluar si los	Este estudio de cohorte utilizó datos de la Red Oxford de Vermont sobre neonatos con MBPN en UCIN de EE. UU. desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019. Los datos se	Los resultados primarios fueron las tasas de enterocolitis necrotizante (ECN), mortalidad hospitalaria y sepsis, definida como una infección	la adopción del uso rutinario de probióticos aumentó lentamente en las UCIN de EE. UU. y se asoció con un

	Outcomes among Neonates with Very Low Birth Weight	neonatos con MBPN tratados en UCIN que adoptan el uso rutinario de probióticos experimentan mejores resultados en comparación con los neonatos tratados en UCIN que no los adoptan.	analizaron desde enero de 2022 hasta febrero de 2023.	bacteriana o fúngica que se presenta después del tercer día de vida. Un análisis de diferencias en diferencias comparó los cambios en los resultados de los lactantes con MBPN entre las UCIN adoptantes y las no adoptantes, antes y después de la adopción de probióticos a nivel hospitalario. Los análisis adicionales utilizaron la proporción de neonatos tratados con probióticos en la UCIN y el año de nacimiento de cada neonato.	menor riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN), pero no con sepsis ni mortalidad en neonatos con MBPN. Los hallazgos sobre la adopción de probióticos y la ECN, la sepsis y la mortalidad fueron menores de lo previsto por la totalidad de la evidencia de los ECA, pero concuerdan con un metaanálisis restringido a estudios con bajo riesgo de sesgo.
80	Effect of Pentoxifylline on Late-onset Sepsis and Protein C Level in Preterm Neonates: a Double-blinded Randomized Controlled Trial	El propósito de esta investigación fue evaluar cómo la pentoxifilina afecta la proteína C en lactantes prematuros sépticos, así como su desarrollo clínico y resultados.	Ochenta recién nacidos prematuros que fueron hospitalizados en Kasr Alaini, unidades de cuidados críticos neonatales del Hospital Universitario de El Cairo y con LOS comprobado clínicamente o por hemocultivo participaron en este experimento controlado aleatorizado, doble ciego. El grupo de pentoxifilina recibió pentoxifilina (5 mg/kg/hora durante seis horas), mientras que el grupo control recibió solución salina normal como placebo. Ambas infusiones se administraron durante seis días consecutivos. Los niveles de proteína C se midieron antes y después de la intervención.	En neonatos pretérmino con sepsis de inicio tardío, el uso de pentoxifilina como terapia adyuvante mostró beneficios clínicos importantes. Los recién nacidos que recibieron pentoxifilina presentaron una resolución más rápida de la sepsis, reflejada en la reducción significativa de la duración del tratamiento antimicrobiano ($p = 0.001$) y una menor necesidad de soporte respiratorio con CPAP ($p = 0.03$), lo que sugiere una menor gravedad del cuadro séptico. Además, el tratamiento con pentoxifilina se asoció a una disminución en la necesidad de transfusiones de plasma ($p = 0.03$), lo que podría estar relacionado con una mejoría del estado hemodinámico y menor disfunción orgánica durante el curso de la sepsis. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la pentoxifilina, al modular la respuesta inflamatoria y mejorar parámetros	Este ensayo clínico aleatorizado doble ciego demostró que la terapia con pentoxifilina tiene un efecto beneficioso significativo sobre el sistema de la proteína C, la duración de la terapia con antibióticos, la duración de la hospitalización y la duración del soporte con CPAP en prematuros con ED. Además, mejoró algunas manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal y se asoció con una menor necesidad de transfusiones de plasma, sin efectos secundarios en los neonatos. Se requieren más estudios sobre sus beneficios para recomendar su uso rutinario en neonatos sépticos.

				relacionados con la coagulación (como el aumento en los niveles de proteína C), podría ser una estrategia útil en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal en esta población vulnerable.	
82	The Effect of Pentoxifylline on the Prevention of Ards in Picu Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Trial	Evaluar si la administración de pentoxifilina puede prevenir el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) en pacientes pediátricos críticamente enfermos con alto riesgo de progresión hacia esta condición.	Se incluyeron treinta y cuatro niños de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del hospital Akbar. Estos pacientes eran muy susceptibles a la progresión del SDRA. Mediante un método aleatorizado y doble ciego, diecisiete pacientes recibieron comprimidos de pentoxifilina tres veces al día durante una semana, mientras que otros recibieron comprimidos de placebo con el mismo intervalo durante siete días. Se midieron la puntuación de predicción de lesión pulmonar (LIPS), las constantes vitales, la pulsioximetría, la PaO ₂ , el pH y la PaCO ₂ al inicio del estudio y cada día durante una semana. La PCR se evaluó al inicio del estudio y al tercer y séptimo día. Por último, se importaron todos los datos al programa SPSS para comparar los grupos de tratamiento y placebo.	Cada grupo de placebo y tratamiento tenía diecisiete pacientes que no presentaban diferencias estadísticamente significativas en la información demográfica basal ni en los datos de laboratorio. Se compararon las variaciones de la puntuación LIPS (P=0,475), la PCR (P=0,053), el pH (P=0,199), la PO ₂ (P=0,077), la PCO ₂ (P=0,528), la frecuencia cardíaca (P=0,086), la frecuencia respiratoria (P=0,512), la presión arterial diastólica (P=0,572), la presión arterial sistólica (P=0,517) y la SPO ₂ (P=0,260) entre los dos grupos; y no se observaron diferencias significativas.	Los resultados de este ensayo clínico sugieren que la pentoxifilina no tuvo un efecto profiláctico en el SDRA pediátrico, pero para su confirmación se requieren más ensayos clínicos con diseños diferentes y tamaños de muestra mayores.
83	Case Report: Pentoxifylline Use for Inhibition of Significantly Increased Inflammatory Response in Preterm Infant with Diagnosed Late-Onset Sepsis	Presentar el caso clínico de un recién nacido prematuro con sepsis de aparición tardía (LOS, por sus siglas en inglés) y una respuesta inflamatoria extremadamente elevada, en el que se utilizó pentoxifilina (PTX) en una dosis modificada y significativamente	Presentación detallada de un caso clínico de un recién nacido prematuro con sepsis de aparición tardía y una respuesta inflamatoria extrema, evidenciada por niveles séricos muy elevados de interleucina-6 (IL-6). Ante esta situación, se administró pentoxifilina (PTX) como tratamiento adyuvante antiinflamatorio, comenzando con una dosis de 5 mg/kg/hora en infusión continua, la cual se duplicó a 10 mg/kg/hora tras un aumento brusco de IL-6. La dosis se ajustó según los niveles de esta citocina, y el tratamiento se mantuvo durante varias semanas. El caso fue monitoreado mediante evaluaciones clínicas,	El uso de pentoxifilina (PTX) en dosis ajustadas según los niveles de interleucina-6 (IL-6) fue efectivo para controlar la intensa respuesta inflamatoria en un recién nacido prematuro con sepsis de aparición tardía. Tras iniciar el tratamiento con PTX, los niveles de IL-6, que habían alcanzado un valor extremadamente alto de 246,463 pg/ml, disminuyeron progresivamente hasta valores normales. Clínicamente, se logró la estabilización del paciente, con	la pentoxifilina (PTX), administrada en dosis ajustadas según los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6), puede ser una terapia adyuvante eficaz y segura para controlar la respuesta inflamatoria severa en recién nacidos prematuros con sepsis de aparición tardía. Su uso podría contribuir a reducir el riesgo de daño multiorgánico y neurológico,

aumentada para reducir la concentración sérica de interleucina-6 (IL-6) y controlar la inflamación.	bioquímicas, neurológicas y por imagen, con el objetivo de controlar la inflamación y prevenir daño neurológico, mostrando buenos resultados al alta y durante el seguimiento.	resolución de la sepsis, mejoría de la función multiorgánica (renal, hepática y respiratoria), y sin secuelas neurológicas graves al momento del alta ni en el control al tercer mes de vida corregida. Se observó buena recuperación del reflejo de succión, alimentación oral y desarrollo neurológico, aunque con perímetro cefálico bajo para la edad. Estos resultados sugieren un posible efecto protector de la pentoxifilina frente al daño inflamatorio severo en neonatos prematuros con sepsis.	especialmente en contextos de inflamación extrema. Los autores sugieren que este enfoque individualizado, basado en biomarcadores como IL-6, debería considerarse en futuras terapias de condiciones neonatales caracterizadas por una inflamación significativa.
---	--	--	---

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Kevin Ángel Salto Barrera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106817281** y **Jefferson David Merchán Quito** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107403057**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Eficacia de la pentoxifilina versus los probióticos en el manejo coadyuvante de la sepsis neonatal: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **14 de julio de 2025**


F:
Kevin Ángel Salto Barrera
C.I. **0106817281**


F:
Jefferson David Merchán Quito
C.I. **0107403057**