



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador | Sede
Ambato

ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Tema:

**TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE EN PATOLOGÍAS NEONATALES.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médica General

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Gabriela Anahí Aroca Pazmiño

Directora:

Esp. María José Gavilanes Llango

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **GABRIELA ANAHÍ AROCA PAZMIÑO**, con cédula de ciudadanía **0503082232**, autora del trabajo de titulación intitulado: "TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE EN PATOLOGÍAS NEONATALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICA GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, marzo 2026



Gabriela Anahí Aroca Pazmiño

CC. 0503082232

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
SEDE AMBATO
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

**TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE EN PATOLOGÍAS NEONATALES.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Gabriela Anahí Aroca Pazmiño

María José Gavilanes Llango, Méd. Esp.

CC. 1804019261

CALIFICADOR

f. 

Vanessa Carolina Millan Rodríguez, Méd. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Lenin Carlos Gabriel Flores, Méd. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

f. 

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

PROSECRETARIO PUCE AMBATO

f. 

 **PUCE** | AMBATO
PROSECRETARÍA

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DEDICATORIA

A Dios, por sostenerme en cada etapa de este camino, darme fuerzas cuando sentí que no podía continuar y llenar de esperanza los momentos de cansancio y
duda.

A mis padres, cuyo amor y sacrificio han sido el fundamento de este proyecto y han hecho posible que persiga mis aspiraciones académicas aún en circunstancias difíciles. Su esfuerzo diario, muchas veces silencioso, me impulsó a seguir adelante, y su ejemplo de honestidad y perseverancia ha marcado mi formación; este triunfo les pertenece tanto a ustedes como a mí.

A mi hermano menor, compañero de vida y motivo profundo para avanzar. Su presencia ha sido refugio y fuerza en cada etapa, y junto a él he vivido los momentos que me han formado. Deseo que este logro sea también para él una señal de que los sueños se alcanzan con constancia.

A mi abuelita, por su ternura, sus palabras de aliento y la fe con la que confió en mí. Aunque hoy no esté físicamente a mi lado, la siento presente en cada paso; este trabajo también se lo dedico a ella, con la promesa de honrar sus enseñanzas.

A mi familia, por ser mi apoyo más firme y acompañarme en los días de logro y de cansancio. Su unidad, afecto y comprensión fueron esenciales para sostenerme en este proceso.

A mi novio, por su paciencia y compañía, por escucharme y brindarme calma y motivación en los momentos de mayor presión. Su apoyo hizo este camino más llevadero.

Y finalmente, a mí misma, por la disciplina, la constancia y por no rendirme. Por retomar el camino cada vez que fue necesario y recordarme que aún queda mucho por alcanzar.

Gabriela Anahí Aroca Pazmiño

AGRADECIMIENTO

Expreso mi sincero agradecimiento a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Ambato, institución que sustentó mi formación académica, científica y humana, y cuyo compromiso con la excelencia, la ética y el servicio a la comunidad hizo posible la realización del presente trabajo.

A la Carrera de Medicina y a sus autoridades, agradezco por brindar un entorno académico riguroso y humano, que fortaleció mi pensamiento crítico, mi responsabilidad profesional y mi vocación de servicio.

Reconozco de manera especial a mi docente de Integración Curricular, por su orientación, seguimiento y exigencia académica, así como por sus observaciones y correcciones, que contribuyeron de forma decisiva a la estructura y calidad científica de esta investigación. Asimismo, expreso mi gratitud a mi tutora, por su guía constante, dedicación en la revisión de cada apartado y apoyo durante todo el proceso investigativo.

Extiendo este agradecimiento a todos mis docentes, quienes con sus conocimientos, experiencia y valores aportaron a mi desarrollo académico y profesional. A los hospitales donde realicé mis prácticas, agradezco por abrirme sus puertas y permitirme aprender en escenarios clínicos reales; la observación, la práctica supervisada y el contacto directo con los pacientes fueron esenciales para comprender la responsabilidad del ejercicio médico.

Finalmente, agradezco a las personas e instituciones que, de forma directa o indirecta, contribuyeron a la culminación de este trabajo.

Gabriela Anahí Aroca Pazmiño

RESUMEN

Las patologías neonatales como la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), la displasia broncopulmonar (DBP), la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (NEC) mantienen una elevada morbimortalidad y secuelas, pese a los avances del cuidado perinatal. Ante este escenario, las terapias celulares se evalúan por su potencial de inmunomodulación y reparación tisular.

El objetivo general fue evaluar su eficacia y seguridad en neonatos con estas patologías. Se realizó una revisión sistemática conforme a PRISMA 2020 en bases y registros de ensayos clínicos. Se incluyeron estudios clínicos en recién nacidos con diagnóstico confirmado, que recibieron una intervención celular de origen perinatal por cualquier vía y reportaron desenlaces clínicos y/o eventos adversos. Se excluyeron estudios preclínicos, poblaciones no neonatales, protocolos y reportes sin datos.

Se incluyeron 38 estudios. En DBP se reportaron reducciones en requerimientos de oxígeno, soporte ventilatorio y morbilidad respiratoria. En EHI y HIV se describieron mejoras en marcadores neurofisiológicos, neuroimagen y algunos desenlaces del neurodesarrollo. En NEC los datos fueron escasos y heterogéneos, sin evidencia consistente sobre desenlaces a largo plazo. La tolerancia inmediata fue adecuada, con eventos adversos leves y transitorios.

En conclusión, los hallazgos sugieren beneficios clínicos iniciales y seguridad inmediata aceptable; sin embargo, el nivel de evidencia es limitado por heterogeneidad de protocolos, tamaños muestrales pequeños y seguimiento insuficiente. Su aplicación debe restringirse a ensayos controlados en centros especializados, con estandarización y vigilancia prolongada.

Palabras clave: células madre, recién nacido, encefalopatía hipóxico-isquémica, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante.

ABSTRACT

Neonatal conditions such as hypoxic–ischemic encephalopathy (HIE), bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH), and necrotizing enterocolitis (NEC) continue to be associated with high morbidity, mortality, and long-term sequelae despite advances in perinatal care. In this context, cellular therapies have been investigated for their potential immunomodulatory and tissue repair effects.

The primary objective of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of cellular therapies in neonates with these conditions. A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines using scientific databases and clinical trial registries. Clinical studies involving newborns with a confirmed diagnosis who received a perinatal-derived cellular intervention via any route and reported clinical outcomes and/or adverse events were included. Preclinical studies, non-neonatal populations, study protocols, and reports without outcome data were excluded.

A total of 38 studies were included. In BPD, reductions in oxygen requirements, ventilatory support, and respiratory morbidity were reported. In HIE and IVH, improvements were described in neurophysiological markers, neuroimaging findings, and selected neurodevelopmental outcomes. For NEC, the available data were scarce and heterogeneous, with no consistent evidence regarding long-term outcomes. Immediate tolerability was generally adequate, with adverse events being mild and transient.

In conclusion, the findings suggest initial clinical benefits and acceptable short-term safety; however, the level of evidence is limited by heterogeneity in protocols, small sample sizes, and insufficient follow-up. Therefore, the use of cellular therapies should be restricted to controlled clinical trials conducted in specialized centers, with standardized protocols and long-term monitoring.

Keywords: *stem cells, newborn, hypoxic–ischemic encephalopathy, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis.*

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA	5
1.1. Bases clínicas y fisiopatológicas de las patologías neonatales	5
1.2. Fundamentos biológicos de las células madre y terapias celulares	19
1.3. Limitaciones de la evidencia disponible	23
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	25
2.1. Introducción	25
2.2. Fuentes de información y búsqueda	26
2.3. Estrategia de selección	28
2.4. Extracción de datos	31
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	40
3.1. Descripción metodológica de las terapias celulares	40
3.2. Distribución de los estudios clínicos por patología neonatal	49
3.3. Perfil clínico de la población neonatal tratada.....	50
3.4. Resultados de eficacia clínica.....	53
CONCLUSIONES.....	64
RECOMENDACIONES	67
BIBLIOGRAFÍA	70
ANEXOS	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 de selección de estudio	29
Ilustración 2. Distribución porcentual por tipo celular en los estudios incluidos.....	42
Ilustración 3. Distribución de vías de administración	44
Ilustración 4. Distribución de los estudios clínicos por patología.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos celulares, fuentes biológicas y modalidades terapéuticas en estudios neonatales recientes	41
Tabla 2. Vías de administración y esquemas de dosificación en terapias celulares neonatales.....	46
Tabla 3. Perfil clínico de la población neonatal incluida por patología	51
Tabla 4. Seguridad por indicación en los estudios clínicos neonatales	59
Tabla 5. Riesgo de sesgo (RoB 2) por dominios en ensayos clínicos aleatorizados incluidos	105
Tabla 6. Riesgo de sesgo (ROBINS-I) por dominios en estudios no aleatorizados comparativos incluidos	106
Tabla 7. Lista de verificación JBI (series de casos) en estudios no comparativos	107
Tabla 8. Lista de verificación JBI (reportes de caso) en estudios no comparativos	109

INTRODUCCIÓN

Las patologías neonatales graves de mayor impacto clínico incluyen la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), la displasia broncopulmonar (DBP), la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (NEC). A pesar de los avances sostenidos en el cuidado perinatal y en las unidades de cuidados intensivos neonatales, estas entidades continúan siendo una causa relevante de mortalidad, morbilidad y discapacidad a largo plazo. (Çeri et al., 2025; Chakkarapani et al., 2025) A nivel global, la supervivencia neonatal ha aumentado de forma progresiva, superando el 70% en países de ingresos bajos y alcanzando cifras superiores al 85% en países de ingresos altos. Sin embargo, esta mejoría en la supervivencia no se ha acompañado de una reducción proporcional de las secuelas. (Çeri et al., 2025; Hug et al., 2023).

En particular, entre los recién nacidos que sobreviven, se estima que aproximadamente el 20–35% de aquellos atendidos en países desarrollados presentan discapacidad neurológica, respiratoria o gastrointestinal, proporción que puede incrementarse hasta el 40–60% en países de ingresos bajos y medios. (Glass et al., 2024; Li et al., 2025) En la EHI, la hipotermia terapéutica ha demostrado disminuir la mortalidad; pese a estos avances, una proporción significativa de los sobrevivientes presenta secuelas neurológicas a largo plazo. (Babbo et al., 2024; Kwok et al., 2023; Ryu et al., 2025).

En la DBP, las estrategias ventilatorias y farmacológicas han mejorado la supervivencia; sin embargo, persisten riesgos elevados de enfermedad pulmonar crónica, infecciones respiratorias recurrentes y alteraciones del desarrollo. (Davidson & Berkelhamer, 2017) De forma similar, la HIV y la NEC se asocian a déficits motores y cognitivos, alteraciones del crecimiento y menor calidad de vida a largo plazo, aún con los avances en monitorización cerebral, cirugía neonatal y soporte nutricional. (Chua et al., 2024; Ishiyama et al., 2025; Malhotra et al., 2023).

Desde una perspectiva clínica y de salud pública, las secuelas derivadas de estas patologías no se limitan a la infancia temprana, sino que con frecuencia persisten a lo largo del ciclo vital, condicionando la autonomía funcional, la inserción educativa y laboral y la calidad de vida en etapas posteriores. (Canvasser et al.,

2023; Li et al., 2025) Además, se asocian con un uso sostenido de servicios sanitarios, que incluye rehospitalizaciones, terapias de rehabilitación prolongadas y seguimiento multidisciplinario, lo que incrementa la carga para los sistemas de salud, especialmente en contextos con recursos limitados. (Li et al., 2025).

A pesar de los avances en el manejo intensivo neonatal, la mayoría de las intervenciones disponibles actúan principalmente como medidas de soporte y control de complicaciones, sin modificar de forma directa los mecanismos biológicos implicados en la lesión secundaria y las secuelas. (Chakkarapani et al., 2025; Ferriero, 2004) En este marco, el período neonatal representa una ventana biológica determinante, caracterizada por una elevada plasticidad tisular y una mayor capacidad de respuesta a intervenciones moduladoras del daño, lo que ofrece una oportunidad estratégica para intervenir sobre la evolución de estas patologías. (Ferriero, 2004; Gunn & Thoresen, 2019).

Por ello, ha cobrado relevancia la búsqueda de terapias capaces de modular los procesos de lesión secundaria y favorecer la reparación tisular. Frente a estas limitaciones, la medicina regenerativa, y en particular las terapias basadas en células madre y sus productos derivados, se ha consolidado como un campo emergente en neonatología. Diversos tipos celulares de origen perinatal han demostrado en modelos preclínicos propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antiapoptóticas y pro-regenerativas, con potencial para atenuar la cascada de daño en cerebro, pulmón e intestino. (Malhotra et al., 2023; Mintoft et al., 2024) Estos efectos se atribuyen principalmente a mecanismos paracrinos y a la liberación de factores solubles y VE, más que a la diferenciación directa de las células administradas. (Ahn, Park, et al., 2021; Mintoft et al., 2024).

En la última década se ha producido una transición progresiva desde la investigación básica hacia la evaluación clínica de estas terapias en recién nacidos con EHI, DBP, HIV y NEC. Se han publicado ensayos de fase I y II, estudios observacionales y series clínicas que exploran principalmente la seguridad, la factibilidad y señales preliminares de eficacia de terapias celulares de origen perinatal. (Malhotra et al., 2023; Mintoft et al., 2024; Zhang et al., 2023) En la DBP y la EHI, estos estudios han evaluado la administración de células madre en

combinación con estrategias estándar, con resultados iniciales alentadores en términos de seguridad y modulación del daño. (Ahn et al., 2017; Cotten et al., 2023; Wada et al., 2025a; Xia et al., 2023) En la HIV, las terapias celulares se orientan a la neuroprotección, mientras que en la NEC se proponen para la preservación de la integridad intestinal y la reducción del daño inflamatorio. (Ahn et al., 2018; Akduman et al., 2021; Bozkaya et al., 2022; Malhotra et al., 2020).

A pesar de este escenario favorable, la evidencia clínica sigue siendo fragmentaria y heterogénea, con amplia variabilidad en los tipos celulares, los protocolos de producción y administración, y el momento de la intervención. (Lehnerer et al., 2024; Malhotra et al., 2023; Mintoft et al., 2024; Xia et al., 2023; Zhang et al., 2023) Además, numerosos estudios presentan muestras pequeñas, diseños no aleatorizados o sin comparador, seguimientos limitados y desenlaces heterogéneos, lo que dificulta establecer conclusiones firmes sobre el beneficio clínico y la seguridad a largo plazo. (Mintoft et al., 2024; Romantsik et al., 2023; Wada et al., 2025b).

El problema de investigación de este trabajo se sitúa en la ausencia de una integración sistemática y evaluación crítica de la evidencia clínica disponible sobre terapias con células madre y productos derivados de origen perinatal en neonatos con EHI, DBP, HIV y NEC. Si bien existen revisiones narrativas y análisis centrados en patologías o tipos celulares específicos, todavía es limitado el número de estudios que integran de manera conjunta las principales indicaciones neonatales y que aplican herramientas contemporáneas de evaluación de la calidad metodológica, riesgo de sesgo y certeza de la evidencia. (Malhotra et al., 2023; Mintoft et al., 2024; Romantsik et al., 2023).

Esta carencia dificulta que neonatólogos, intensivistas, investigadores y responsables de políticas sanitarias valoren con precisión el potencial real de las terapias celulares, comparen las distintas estrategias y definan prioridades para futuros ensayos clínicos. En este contexto, el objetivo general de la presente revisión sistemática es evaluar la eficacia y la seguridad de las terapias con células madre en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular,

integrando la evidencia disponible sobre tipos celulares, modalidades de administración y desenlaces clínicos, con el propósito de generar información sólida que oriente la práctica asistencial y el diseño de futuras investigaciones en neonatología.

De manera específica, se plantea analizar críticamente los hallazgos de los estudios clínicos sobre desenlaces relevantes a corto y largo plazo; comparar la seguridad y los resultados entre tipos celulares y esquemas de administración frente al cuidado estándar, describiendo la frecuencia, naturaleza y gravedad de eventos adversos según la calidad metodológica; e identificar limitaciones, vacíos de conocimiento y fuentes de heterogeneidad para sustentar recomendaciones orientadas a futuras investigaciones y al desarrollo de guías clínicas en neonatología. (Malhotra et al., 2023; Mintoft et al., 2024; Romantsik et al., 2023; Wada et al., 2025b).

En este trabajo, las células madre se definen por su capacidad de autorrenovación y diferenciación. El análisis se centra en células y productos de origen perinatal, como las células madre mesenquimales del cordón umbilical y membranas fetales, las células mononucleares de sangre de cordón y derivados como vesículas extracelulares y exosomas. (Lehnerer et al., 2024; Malhotra et al., 2023; Zhang et al., 2023) En este estudio, se consideran terapias celulares neonatales las intervenciones que utilizan estas modalidades para modular la inflamación, la lesión por isquemia-reperfusión, la fibrosis y el remodelado tisular en patologías graves del período neonatal.

El documento se organiza en tres capítulos. El capítulo I expone el estado del arte de la encefalopatía hipóxico-isquémica, la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante, así como la base biológica y la evidencia del uso de células madre en neonatología. El capítulo II describe la metodología de la revisión sistemática. El capítulo III presenta y analiza los resultados, discute sus implicaciones clínicas y limitaciones, y plantea prioridades de investigación futura.

CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

El presente estudio se enmarca en el tema “Terapias con células madre en patologías neonatales: revisión sistemática de estudios clínicos”. Las patologías neonatales de mayor gravedad continúan representando un desafío clínico relevante pese a los avances en la medicina perinatal. Entre ellas, la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), la displasia broncopulmonar (DBP), la hemorragia intraventricular (HIV), y la enterocolitis necrotizante (NEC) se encuentran entre las principales causas de morbilidad con secuelas neurológicas, respiratorias y gastrointestinales que condicionan la calidad de vida a largo plazo. (Çeri et al., 2025).

1.1. Bases clínicas y fisiopatológicas de las patologías neonatales

En este contexto, la EHI, constituye un síndrome neurológico secundario a la reducción del flujo sanguíneo y oxigenación cerebral en el periodo perinatal, que produce un desequilibrio entre aporte y demanda energética en el sistema nervioso central. (Molloy et al., 2023; Ranjan & Gulati, 2023) Este proceso conduce a un fracaso energético primario, seguido de la activación de cascadas de excitotoxicidad glutamatérgica, sobrecarga de calcio, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, neuroinflamación y apoptosis, que perpetúan la lesión neuronal incluso tras la restauración de la perfusión, fenómeno conocido como fracaso energético secundario. (Arnautovic et al., 2024; Martinello et al., 2017).

Además, se ha identificado una fase terciaria de daño subagudo que implica pérdida de plasticidad y remodelado glial. (Arnautovic et al., 2024) Por lo tanto, la EHI se puede considerar un subgrupo de la encefalopatía neonatal con etiología hipóxico-isquémica demostrable. (Chakkarapani et al., 2025) A nivel global, esta patología continúa siendo una causa principal de mortalidad y discapacidad infantil. Se estima que alrededor de 1,2 millones de recién nacidos desarrollan EHI al año, y casi 1 de cada 4 sobrevivientes presenta discapacidad neurológica significativa. (J et al., 2024) En contraste, la incidencia muestra una marcada variabilidad según el nivel de ingresos: se reportan entre 3 a 5 casos por cada 1000 nacidos vivos en

países de altos ingresos, mientras que en regiones de ingresos bajos y medios puede superar los 12 por cada 1000 nacidos vivos. (Frajewicki et al., 2020).

En unidades de cuidados intensivos neonatales, la proporción de ingresos por evaluación de EHI ha oscilado entre 0,6% y 1,1% de los recién nacidos, según datos comprendidos entre 2008 y 2020. (Song et al., 2023) En conjunto, estas cifras permiten dimensionar la magnitud y variabilidad epidemiológica de la EHI en la población neonatal. En términos generales, la EHI se manifiesta en el período perinatal, ya sea durante el anteparto o intraparto, donde intervienen factores maternos, fetales y obstétricos. (Molloy et al., 2023; Ranjan & Gulati, 2023) Entre los factores maternos asociados a mayor riesgo de asfixia neonatal se incluyen hipertensión crónica, preeclampsia, diabetes, corioamnionitis, hemorragia anteparto, fiebre intraparto y el uso de drogas vasoactivas. (Nelson et al., 2012).

En relación a los factores obstétricos destacan el desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, prolapso de cordón umbilical, trabajo de parto prolongado y la cesárea de emergencia por sufrimiento fetal. (Su et al., 2024; Sunny et al., 2021) Asimismo, entre los factores fetales relacionados con una mayor vulnerabilidad para desarrollar EHI se encuentran la prematuridad extrema, restricción del crecimiento intrauterino, infecciones congénitas y la presencia de meconio en el líquido amniótico. (X. Chen et al., 2023; Tann et al., 2018).

En conjunto, la mayoría de los casos de EHI presentan un origen multifactorial, en el cual la hipoxia e isquemia intraparto inciden sobre un cerebro previamente vulnerado por condiciones antenatales o infecciones, lo que justifica la variabilidad clínica y pronóstica observada. (Chakkarapani et al., 2025) En cuanto a su presentación, La EHI se manifiesta con alteraciones del nivel de conciencia, crisis epilépticas, anomalías en el tono y reflejos primitivos, así como dificultades en la succión y respiración. Estos hallazgos conforman la base de las escalas clínicas empleadas para graduar la severidad y estimar el pronóstico, siendo la clasificación de Sarnat y Sarnat la más utilizada. (Sarnat et al., 2020).

La graduación de la severidad también es posible de manera cuantitativa a través del Total Sarnat Score (TSS) que abarca distintos dominios del examen neurológico en un rango de 0 a 18 puntos. Un TSS elevado en las primeras seis horas de vida se asocia con lesión cerebral en neuroimagen y discapacidad a los 2 años, incluso en neonatos tratados con hipotermia. En particular, un puntaje mayor a 12 indica un alto riesgo de desenlace adverso, mientras que valores menores a 4 se correlacionan con supervivencia sin secuelas. (Mietzsch et al., 2024; Morales et al., 2021) Además, en casos de EHI leve, un TSS menor o igual a 5 constituye un marcador de riesgo para el desarrollo de discapacidad posterior, lo que refuerza su valor pronóstico. (Chalak et al., 2019).

La EHI suele asociarse con disfunción multiorgánica, con compromiso del hígado, riñones y corazón en los primeros días de vida. Esto sugiere que es necesaria una evaluación sistemática más allá del sistema nervioso central, utilizando biomarcadores clínicos y bioquímicos, así como escalas de disfunción orgánica que han demostrado valor pronóstico en términos de estancia hospitalaria y mortalidad. (Bitar et al., 2025).

En el abordaje diagnóstico, el primer paso para atribuir un evento hipóxico-isquémico intraparto consiste en la confirmación de una acidosis metabólica significativa al nacimiento. De acuerdo con las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la American Academy of Pediatrics (AAP), un pH arterial de cordón umbilical inferior a 7,00 y/o un déficit de bases (BD) mayor o igual a 12 mmol/L son indicadores que aumentan la probabilidad de hipoxia intraparto, especialmente cuando se correlacionan con los hallazgos clínicos y neurológicos del neonato. (American College of Obstetricians and Gynecologists; American Academy of Pediatrics, 2014).

Con base en estos parámetros, estudios recientes señalan que la acidemia grave definida por valores de pH inferiores a 7,00 o un BD igual o mayor a 16 mmol/L en sangre de cordón o en muestras neonatales obtenidas en las primeras horas de vida se asocia de manera significativa con la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica y desenlaces adversos neurológicos, constituyendo estos parámetros

como marcadores bioquímicos de referencia en la valoración inicial, sin embargo, la falta de estandarización en las fórmulas para el cálculo de BD limita su reproducibilidad entre laboratorios. (Horn et al., 2025).

De igual manera, el nivel de lactato en sangre de cordón se ha descrito como un marcador metabólico complementario. Un valor aproximado de 10 mmol/L en neonatos a término se ha considerado como referencia para indicar asfixia perinatal significativa. (Yeh et al., 2012) Además, integrar la exploración neurológica con el registro electroencefalográfico temprano (aEEG) mejora la precisión diagnóstica y la estimación del pronóstico. (González-Tamez et al., 2025) El aEEG registrado durante al menos 20 minutos en las primeras seis horas de vida posibilita reconocer patrones de amplitud anormales, supresión de voltaje o actividad convulsiva subclínica, que ayudan a identificar la necesidad y el inicio oportuno de la hipotermia terapéutica. (Ghosh, 2017).

La resonancia magnética (RM) con secuencias T1/T2, difusión (DWI) y susceptibilidad (SWI) se considera la técnica de elección para caracterizar los patrones de lesión cerebral típicos de la EHI. (Chakkarapani et al., 2025) La afectación de ganglios basales y el tálamo se asocia con asfixia aguda profunda, mientras que las lesiones parasagitales corticales suelen reflejar insultos parciales prolongados. En casos con sospecha de ictus o trombosis venosa, la incorporación de angiografía (MRA) y venografía (MRV) es esencial para definir etiología y extensión. (Wisnowski et al., 2021).

En conjunto, los enfoques diagnósticos integrados que combinan datos clínicos, hallazgos electroencefalográficos y patrones de neuroimagen han demostrado una alta especificidad para predecir desenlaces neurológicos adversos a los 2 años, lo que respalda su uso como herramientas de referencia en investigación y práctica clínica. (Glass et al., 2024) La evaluación complementaria debe reconocer el carácter sistémico de la encefalopatía neonatal, integrando perfiles metabólicos y biomarcadores de lesión orgánica para dimensionar el compromiso multiorgánico.

Las manifestaciones hepáticas, renales o cardíacas tempranas evidencian la necesidad de un abordaje integral y multidimensional en la valoración inicial. (Bitar et al., 2025) Simultáneamente, varios biomarcadores neuronales han demostrado correlación con la severidad y el pronóstico de la EHI. Entre ellos, la enolasa específica de neurona (NSE), la ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) reflejan grados variables de daño neuronal o glial y se han asociado con hallazgos en RM y con desenlaces neuroconductuales adversos.(FARIDOVÁ et al., 2023; Massaro et al., 2018) No obstante, su uso rutinario aún requiere validación multicéntrica y estandarización antes de ser incorporados como criterio diagnóstico en la práctica clínica. (Douglas-Escobar & Weiss, 2012).

Con respecto al manejo, la hipotermia terapéutica (HT) constituye la intervención con mayor evidencia de eficacia. (Birhanu et al., 2025) Su aplicación debe iniciarse dentro de las primeras seis horas de vida, manteniendo una temperatura objetivo entre 33 y 34 °C durante 72 horas, seguida de un recalentamiento controlado y progresivo. (Jacobs et al., 2013) Esta intervención ha demostrado reducir significativamente la mortalidad y la discapacidad neurológica a largo plazo, al disminuir el metabolismo cerebral, la liberación de radicales libres y modular la respuesta inflamatoria. (Birhanu et al., 2025; Sabir, 2025).

Acorde con la evidencia actual, la HT debe formar parte de un protocolo de cuidados neurocríticos, que garantice un adecuado control térmico, soporte ventilatorio y hemodinámico, así como estabilidad metabólica, sedoanalgesia, y manejo de crisis. Además, se debe prevenir la hipertermia por su impacto adverso en la evolución neurológica. (Glass et al., 2010) A pesar de la aplicación de protocolos adecuados de hipotermia terapéutica, el pronóstico de la EHI continúa siendo reservado. La mortalidad en etapas tempranas oscila entre el 20 y el 50%, y entre los pacientes que sobreviven, entre un 25 y un 60% presenta alteraciones neurológicas persistentes. (Birhanu et al., 2025; Martinello et al., 2017).

Este panorama ha impulsado la investigación de nuevas estrategias de neuroprotección, que incluyen enfoques farmacológicos, biológicos y celulares en

distintas fases de desarrollo. (Sabir, 2025; Serrenho et al., 2021) A mediano y largo plazo, las secuelas de la EHI se expresan como un espectro de discapacidad del neurodesarrollo.

Los desenlaces mayores incluyen parálisis cerebral, epilepsia y déficit neurosensorial (visión y/o audición); sin embargo, incluso en ausencia de parálisis cerebral o de lesiones mayores evidentes, se describen con frecuencia dificultades cognitivas y del aprendizaje (atención, funciones ejecutivas, memoria), trastornos del lenguaje y de la coordinación, además de problemas conductuales y socioemocionales que pueden hacerse más notorios en etapa escolar por el incremento de las demandas académicas. Por ello, el seguimiento neuroconductual debe extenderse más allá de los 18–24 meses, incorporando vigilancia hasta edad escolar y adolescencia para detectar secuelas sutiles e indicar intervención temprana. (Chakkarapani et al., 2025; Martinello et al., 2017).

Por otro lado, la displasia broncopulmonar (DBP) representa la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en los prematuros extremos y una de las complicaciones más graves asociadas a la prematurez. (Thébaud & Abman, 2007) Inicialmente, fue descrita por Northway en 1967, esta enfermedad ha evolucionado desde una forma “clásica” secundaria a ventilación mecánica y oxigenoterapia excesiva, a una “nueva DBP” caracterizada por una alteración en la maduración pulmonar de los recién nacidos de muy bajo peso manejados con técnicas respiratorias menos invasivas. (Jensen & Schmidt, 2014; Jobe, 2011).

Fisiológicamente, la DBP moderna se asocia a una interrupción en la alveologénesis y vasculogénesis, inflamación persistente, estrés oxidativo y cambios en la matriz extracelular, que resulta en la reducción del número de alvéolos, su simplificación estructural y causan un desequilibrio vascular, lo que favorece la hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria crónica. (Dankhara et al., 2023; Thébaud et al., 2019)

El daño pulmonar en la DBP tiene una etiología multifactorial. Se ha demostrado la intervención de factores prenatales, como corioamnionitis y retraso del crecimiento

intrauterino, así como de factores posnatales, entre ellos la ventilación mecánica prolongada, la hiperoxia, las infecciones adquiridas y la deficiencia nutricional. (Huang et al., 2024) Estos estímulos inducen una respuesta inflamatoria sostenida mediada por la IL-6, IL-8 y TNF- α , que afecta la diferenciación de las células endoteliales y los fibroblastos pulmonares. Además, el sistema antioxidante inmaduro en el prematuro agrava el daño por radicales libres y la apoptosis celular. (Davidson & Berkelhamer, 2017).

En cuanto a la epidemiología, la DBP continúa representando un problema importante de salud neonatal. Su prevalencia supera el 40% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación, y su incidencia incrementa al emplear criterios diagnósticos basados en el tipo e intensidad del soporte respiratorio requerido a las 36 semanas de edad postmenstrual. (Dysart et al., 2019; Thébaud & Abman, 2007) La escala propuesta por Jensen et al. en 2019, ampliamente aceptada, define tres grados de severidad de la DBP en base al tipo de soporte respiratorio requerido, incluyendo oxígeno de bajo flujo, cánula de alto flujo o ventilación invasiva, y ha demostrado una fuerte asociación con los desenlaces respiratorios y neurológicos a largo plazo. (Bancalari & Jain, 2019).

La presentación clínica de la DBP cursa con dependencia prolongada de oxígeno y signos de dificultad respiratoria persistente, como retracciones intercostales, taquipnea y desaturaciones recurrentes, que tienden a intensificarse durante el sueño o la alimentación. La coexistencia de hipertensión pulmonar (HP), es un marcador de mal pronóstico y se asocia con mayor mortalidad en el primer año de vida. (Hwang & Rehan, 2018; Mourani & Abman, 2015) en la DBP, la HP resulta de una vasculatura pulmonar inmadura con baja densidad capilar, remodelado vascular y alteración en la función endotelial, Este desequilibrio se relaciona con la disminución de VEGF y eNOS, y la elevación de endotelina-1 y TGF- β . (Bhandari & Bhandari, 2007; Vandivier & Tuder, 2006).

El diagnóstico de la DBP se fundamenta en criterios clínicos y fisiológicos. La definición más aceptada es la del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), que considera la evaluación de la gravedad a las 36

semanas de edad postmenstrual y la necesidad de oxígeno suplementario durante los primeros 28 días de vida. (Bancalari & Jain, 2019) No obstante, la supervivencia neonatal y los avances en el soporte ventilatorio han llevado a replantear los criterios diagnósticos, destacando el tipo de asistencia respiratoria sobre la exposición al oxígeno. (Nuthakki et al., 2023) Esta evaluación debe complementarse con la medición de saturaciones, ecocardiografía con el fin de descartar hipertensión pulmonar, y, en casos seleccionados, estudios de imagen pulmonar de alta resolución. (Mourani & Abman, 2015; Nagiub et al., 2015).

Respecto al abordaje terapéutico, la DBP no dispone de intervenciones curativas por lo que su manejo se centra principalmente al soporte. (Gilfillan et al., 2025) Las medidas más eficaces se centran en individualizar las metas de oxigenoterapia, optimizar la ventilación no invasiva, asegurar una nutrición adecuada que favorezca el desarrollo somático y el crecimiento pulmonar, y prevenir infecciones respiratorias. (Arigliani et al., 2018; Askie, 2013).

Entre las intervenciones farmacológicas, el uso de corticosteroides sistémicos, en particular la dexametasona en bajas dosis y esquemas cortos, puede favorecer la extubación en casos seleccionados, aunque su uso prolongado y temprano se asocia con efectos adversos en el neurodesarrollo. (Doyle et al., 2025) Los diuréticos, como la furosemida o la combinación de tiazidas con espironolactona, contribuyen a la mejora de la congestión pulmonar, aunque su eficacia a largo plazo permanece incierta. (Gilfillan et al., 2025) En términos generales, ninguna de estas intervenciones ha demostrado prevenir de manera definitiva el desarrollo de DBP ni modificar su curso natural. (Álvarez-Fuente et al., 2019).

En los sobrevivientes, la DBP se asocia con morbilidad respiratoria persistente más allá del periodo neonatal, con mayor frecuencia de síntomas recurrentes, exacerbaciones, reingresos y necesidad de seguimiento respiratorio, además de alteraciones de la función pulmonar que pueden mantenerse durante la infancia y prolongarse hasta la adolescencia. (Davidson & Berkelhamer, 2017) En los casos moderados a severos, puede coexistir hipertensión pulmonar asociada a DBP y disfunción cardiopulmonar, lo que incrementa la morbilidad y requiere vigilancia

clínica dirigida. (Mourani & Abman, 2015) Asimismo, la DBP, en especial cuando es más grave, se ha relacionado con mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo y peores desenlaces funcionales en la primera infancia, por lo que se recomienda seguimiento multidisciplinario prolongado. (Davidson & Berkelhamer, 2017; Jobe, 2011; Thébaud et al., 2019).

De igual forma, La HIV representa una de las complicaciones neurológicas más frecuentes en los recién nacidos prematuros, principalmente en aquellos con una edad gestacional menor de 32 semanas o un peso inferior a 1500 g al nacer. (Ballabh, 2014) Se origina en la matriz germinal del surco caudotalámico, una estructura con elevada vascularización y metabólicamente activa. La limitada autorregulación cerebral y la inmadurez estructural la hacen particularmente vulnerable durante los primeros días de vida extrauterina. (Piccolo et al., 2022; Volpe, 1997) La combinación del endotelio poco desarrollado, alteraciones en la perfusión cerebral e inestabilidad hemodinámica, genera las condiciones óptimas para el daño capilar y la extravasación sanguínea hacia el sistema ventricular. (Bassan, 2009; Limperopoulos et al., 2008).

Inicialmente, la ruptura vascular en la matriz germinal origina un sangrado localizado, con la posibilidad de extenderse hacia los ventrículos laterales y provocar una dilatación secundaria. (Leijser & de Vries, 2019) En los cuadros más severos, la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo ocasiona leucomalacia periventricular y ventriculomegalia poshemorrágica dando lugar a un patrón lesional que afecta tanto la sustancia blanca como la corteza cerebral. (Leijser & de Vries, 2019) Los mecanismos asociados incluyen, excitotoxicidad, activación microglial, daño endotelial mediado por radicales libres e inflamación secundaria, que perpetúan el deterioro neurológico incluso tras la estabilización hemodinámica inicial. (Lok et al., 2011; Nayak & Sankhla, 2021).

En cuanto a su clasificación, la escala de Papile modificada continúa siendo la herramienta más utilizada, dividiendo la severidad en cuatro grados: el grado I limitado a la matriz germinal; el grado II con extensión intraventricular sin dilatación; el grado III con dilatación ventricular aguda; y el grado IV, que implica hemorragia

parenquimatosa.(Papile Lu-Ann, 1978) De forma complementaria, Volpe propone una gradación ecográfica basada en la cantidad de sangre intraventricular, estimada como proporción del área/espacio ventricular: grado I hemorragia de matriz germinal con ausencia o mínima HIV (<10% del ventrículo); grado II HIV que ocupa 10–50%; y grado III HIV >50%, por lo general con distensión ventricular; mientras que la lesión parenquimatosa se registra por separado como infarto hemorrágico periventricular (PVHI). (Chua et al., 2024; Leijser & de Vries, 2019).

Esta categorización se correlaciona estrechamente con el pronóstico, de modo que los grados III y IV se asocian con mayor riesgo de parálisis cerebral, hidrocefalia posthemorrágica y discapacidad cognitiva. (Calisici et al., 2015; Legge et al., 2022) La incidencia global de HIV ha disminuido gracias a los avances en cuidados intensivos neonatales y ventilación protectora, pero sigue afectando entre un 15 y un 25% de los prematuros de muy bajo peso, con picos que superan el 40% en los menores de 28 semanas. (Siffel et al., 2021)

Los estudios multicéntricos más recientes reportan una mortalidad neonatal cercana al 35% en los casos de HIV grado IV, y una probabilidad hasta 74% menor de supervivencia libre de discapacidad severa respecto a los neonatos sin hemorragia. (Tr eluyer et al., 2023) Incluso las formas leves pueden tener impacto neuroevolutivo a largo plazo, con una reducción de aproximadamente 12% en la probabilidad de desarrollo normal. (Bolisetty et al., 2014).

Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran la hipotensión arterial sostenida, la necesidad de reanimación agresiva, la ventilación con presión positiva elevada, las infecciones tempranas y la exposición prenatal a corioamnionitis. La variabilidad de la perfusión cerebral, los episodios de hipercapnia y los cambios bruscos en la presión intratorácica durante la ventilación mecánica también se asocian a un mayor riesgo. (Diwakar & Khurana, 2018) En consecuencia, la prevención de las fluctuaciones hemodinámicas constituye un eje fundamental en las estrategias de manejo.

El diagnóstico de la HIV se basa en la neuroimagen, siendo la ecografía transfontanelar la técnica de elección por su disponibilidad, inocuidad y capacidad para monitorizar la evolución. (Diwakar & Khurana, 2018) Se recomienda realizar el primer estudio dentro de las 24–72 horas de vida en neonatos de alto riesgo, seguido de controles seriados semanales durante las primeras dos semanas. (McLean et al., 2021) La resonancia magnética (RM) de alto campo complementa la evaluación estructural, permitiendo detectar lesiones asociadas de sustancia blanca y diferenciar secuelas quísticas. (Panigrahy et al., 2012).

En el abordaje terapéutico, el manejo de la HIV es fundamentalmente de soporte, orientado a mantener la estabilidad hemodinámica, prevenir fluctuaciones de presión arterial y optimizar la oxigenación y ventilación. (Hinson et al., 2010) La corrección de coagulopatías, la restricción del exceso de líquidos y el control cuidadoso de la presión intracraneal son esenciales para evitar la progresión del sangrado. (Razak, Patel, et al., 2023) Cuando se desarrolla hidrocefalia poshemorrágica progresiva, se emplean derivaciones ventriculares temporales o definitivas según la evolución clínica y el tamaño ventricular. (Krahulik et al., 2025).

Sin embargo, las intervenciones actuales no logran revertir el daño neuronal establecido, lo que ha impulsado la investigación de estrategias neuroprotectoras y regenerativas. (Parikh & Juul, 2019). En cuanto a las secuelas, la HIV se vincula con un espectro de secuelas del neurodesarrollo condicionado por la magnitud del sangrado y por la aparición de dilatación ventricular posthemorrágica (DVPH). (El-Dib et al., 2020; Leijser & de Vries, 2019) Incluso en la HIV de bajo grado (I–II) se ha descrito un aumento del riesgo de parálisis cerebral y de dificultades cognitivas y motoras frente a prematuros sin esta patología, mientras que la HIV de alto grado (III–IV) se asocia de manera consistente con mayor mortalidad y con una proporción superior de discapacidad moderada a grave, incluyendo déficits neurosensoriales y epilepsia durante el seguimiento. (Park, 2023; Siffel et al., 2021; Tr eluyer et al., 2023).

La presencia de DVPH empeora el pronóstico de forma significativa, con mayor probabilidad de muerte o deterioro del neurodesarrollo, especialmente cuando

progresar y requiere tratamiento neuroquirúrgico. (El-Dib et al., 2020; Krahulik et al., 2025; Leijser & de Vries, 2019) En etapas posteriores, se han documentado repercusiones funcionales que persisten en edad escolar, con peor rendimiento académico, más marcado en los supervivientes con HIV de alto grado, lo que sustenta la necesidad de seguimiento longitudinal e intervención temprana en rehabilitación y apoyo educativo. (Hinson et al., 2010; Park, 2023).

La enterocolitis necrotizante (NEC) constituye una de las emergencias gastrointestinales más graves del periodo neonatal y una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos prematuros. (Niño et al., 2016) Se presenta predominantemente en lactantes de muy bajo peso (<1500 g) y edad gestacional inferior a 32 semanas, afectando entre el 5 y el 10% de esta población, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 25 y el 30%. (Battersby et al., 2018; Stoll, 1994) A pesar de los avances en cuidados intensivos y estrategias de alimentación, la incidencia global de la NEC se ha mantenido relativamente estable en las últimas décadas, representando un desafío clínico y biológico que combina vulnerabilidad intestinal, inmadurez inmunológica y disbiosis microbiana. (Alsaied et al., 2020; Jirillo et al., 2024).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la NEC se caracteriza por una inflamación intestinal descontrolada que progresa hacia necrosis transmural, perforación y sepsis. (Alsaied et al., 2020) El evento inicial implica una disrupción en la barrera epitelial del intestino inmaduro, que permite la translocación bacteriana y la activación de receptores de reconocimiento de patrones, especialmente el receptor tipo Toll 4 (TLR4), en los enterocitos. La sobreexpresión de TLR4 en el intestino del prematuro induce apoptosis epitelial, reduce la proliferación de células madre intestinales y altera la microcirculación, favoreciendo la isquemia y la necrosis tisular. (Hackam & Sodhi, 2018; Tatum et al., 2010) Este proceso inflamatorio se amplifica por la liberación de citocinas como TNF- α , IL-1 β y IL-8, y por la generación de especies reactivas de oxígeno, que perpetúan el daño intestinal y sistémico. (Klinke et al., 2023; Zhou et al., 2006).

Diversos factores de riesgo han sido implicados en el desarrollo de la NEC, entre ellos la prematuridad extrema, la alimentación enteral rápida con fórmulas lácteas, la hipoxia-isquemia perinatal, la transfusión de hemoderivados y la alteración de la microbiota intestinal. (Gephart, 2012; Su et al., 2023) En particular, la ausencia de lactancia materna se asocia con un incremento significativo del riesgo, dado que la leche humana aporta factores inmunomoduladores, oligosacáridos prebióticos y exosomas con microARNs que protegen la mucosa intestinal y modulan la inflamación.(Sami et al., 2023; Thai & Gregory, 2020) La colonización anómala del intestino inmaduro por bacterias proinflamatorias como *Enterobacter*, *Clostridium* y *Klebsiella* ha sido consistentemente relacionada con la aparición de brotes de NEC en unidades neonatales. (Hanna et al., 2025; Pammi et al., 2017).

La presentación clínica de la NEC es variable y puede incluir distensión abdominal, residuo gástrico bilioso, vómito, hematoquecia, letargia y signos de sepsis. (Bethell & Hall, 2023) En etapas avanzadas pueden aparecer neumatosis intestinal, gas portal y neumoperitoneo, hallazgos que confirman el diagnóstico radiológico.(Gephart et al., 2018) El sistema de clasificación de Bell y sus modificaciones continúan siendo la referencia para graduar la severidad de la enfermedad, estableciendo tres estadios principales que orientan las decisiones terapéuticas. (Diez et al., 2022).

El diagnóstico se apoya fundamentalmente en la evaluación clínica y en estudios de imagen. (Maheshwari et al., 2022) La radiografía abdominal sigue siendo la herramienta de elección por su accesibilidad, permitiendo identificar neumatosis intestinal o gas en la vena porta. Sin embargo, la ecografía abdominal ha ganado protagonismo como método complementario para detectar compromiso de la perfusión intestinal y colecciones líquidas tempranas, mejorando la sensibilidad diagnóstica y la detección de complicaciones.(Bhattacharjee et al., 2025; Gao et al., 2021) En paralelo, se han estudiado biomarcadores séricos como la interleucina-8, la proteína intestinal de unión a ácidos grasos (I-FABP) y la calprotectina fecal como posibles herramientas de diagnóstico precoz, aunque su utilidad clínica aún es limitada. (Erol et al., 2025; Pimenta et al., 2025).

El manejo de la NEC depende de la severidad y la extensión del daño intestinal. En los casos leves o moderados, se basa en medidas de soporte: suspensión de la alimentación enteral, descompresión gástrica, antibioticoterapia de amplio espectro, aporte de líquidos y monitoreo hemodinámico. (Gupta & Paria, 2016) En formas graves o con evidencia de perforación, se requiere intervención quirúrgica, habitualmente mediante resección del intestino necrótico y ostomía temporal. (Robinson et al., 2017) Sin embargo, hasta un 50% de los casos que requieren cirugía desarrollan síndrome de intestino corto o complicaciones metabólicas crónicas. (Allana et al., 2025).

Pese a los avances en diagnóstico y tratamiento, la NEC continúa asociándose con una elevada mortalidad y con secuelas significativas entre los sobrevivientes. Entre las secuelas gastrointestinales destacan la estenosis intestinal post-NEC y, en los casos extensos o quirúrgicos, el síndrome de intestino corto con necesidad de soporte nutricional prolongado, por lo que se consideran desenlaces críticos en el seguimiento de los sobrevivientes. (Hickey et al., 2018; R. M. Patel et al., 2020) Aproximadamente el 25–50% de los lactantes con NEC presentan retraso del crecimiento, alteraciones en la absorción intestinal, parálisis cerebral o déficits cognitivos en etapas posteriores. (Canvasser et al., 2023; Hickey et al., 2018) Esta relación entre daño intestinal y afectación neurológica se explica por la inflamación sistémica y la respuesta microglial inducida por mediadores circulantes, lo que ha dado lugar al concepto de “eje intestino-cerebro neonatal”. (Garg et al., 2025).

Ante este contexto, la investigación reciente se ha orientado hacia estrategias preventivas y terapias regenerativas. Entre las intervenciones más prometedoras se encuentran los probióticos multiespecies, que han demostrado reducir la incidencia de NEC y la mortalidad global en metaanálisis recientes, aunque su implementación clínica aún enfrenta retos de estandarización y seguridad. (Beghetti et al., 2021; Underwood et al., 2020) Asimismo, la leche materna donada pasteurizada y la suplementación con oligosacáridos específicos de la leche humana (HMO) se han mostrado eficaces para reducir la inflamación intestinal y preservar la integridad epitelial. (Patel & Kim, 2017; Schalich et al., 2024).

En conjunto, la NEC representa una patología compleja y multifactorial que combina inflamación intestinal, disbiosis y vulnerabilidad inmune en el intestino prematuro. (Hwang & Rehan, 2018) La comprensión creciente de su fisiopatología ha permitido el desarrollo de estrategias preventivas más racionales y el surgimiento de terapias regenerativas con potencial de modificar su curso natural. (Lin et al., 2008) Las limitaciones observadas en la eficacia de los tratamientos convencionales han conducido a la exploración de alternativas terapéuticas, entre las que destacan las terapias celulares, investigadas en neonatología como posibles intervenciones para mejorar los desenlaces clínicos. (Paton et al., 2025).

1.2. Fundamentos biológicos de las células madre y terapias celulares

Las células madre son unidades biológicas fundamentales con la capacidad de autorrenovación y diferenciación, propiedades que las distinguen del resto de las células somáticas y les permiten participar en los procesos de desarrollo, reparación y regeneración de tejidos. (Zakrzewski et al., 2019) Su estudio constituye uno de los pilares de la biología moderna, al ofrecer la posibilidad de comprender los mecanismos del desarrollo embrionario y de diseñar estrategias terapéuticas orientadas a restaurar la función tisular en enfermedades degenerativas, traumáticas o inflamatorias. (Irving L. Weissman, 2000).

Desde el punto de vista biológico, las células madre se clasifican según su origen y su potencia. De acuerdo con su grado de plasticidad, se reconocen cinco tipos principales: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes y unipotentes. (Nichols & Smith, 2009) Las células madre totipotentes, presentes únicamente en el cigoto y en las primeras divisiones del embrión, poseen la capacidad de generar un organismo completo, incluyendo los tejidos embrionarios y extraembrionarios. (Poliwoda et al., 2022).

Las pluripotentes, derivadas de la masa celular interna del blastocisto o reprogramadas artificialmente (iPSCs), pueden diferenciarse en cualquier tipo celular de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. (Hirschi et al., 2014; Wilson et al., 2023) Las multipotentes, como las células madre

hematopoyéticas o mesenquimales, generan solo células pertenecientes a una familia tisular específica, aunque mantienen una gran capacidad de regeneración.(Witkowska-Zimny & Wrobel, 2011) Las oligopotentes se restringen a pocos linajes, como las progenitoras linfoides o mieloides, y las unipotentes producen un solo tipo celular, como las células basales epidérmicas. (Kalaszczynska & Ferdyn, 2015).

Según su origen, se clasifican en embrionarias y adultas. Las células madre embrionarias (ESCs) se derivan de la masa celular interna del blastocisto y se caracterizan por su alto potencial proliferativo y pluripotencialidad.(Shamsnajafabadi & Soheili, 2022) No obstante, su uso clínico está limitado por consideraciones éticas y por el riesgo de teratogénesis asociado a su manipulación. (Tsuji et al., 2023) En contraste, las células madre adultas residen en tejidos somáticos específicos, como la médula ósea, el epitelio intestinal o la piel, donde actúan como reservorios encargados de la reparación y el reemplazo celular durante la vida posnatal. (Gnecchi et al., 2016).

Desde una perspectiva traslacional, las terapias celulares pueden clasificarse según la relación donante–receptor en autólogas, cuando las células se obtienen del propio paciente, y alogénicas, cuando proceden de un donante. (Cotten et al., 2014; Lee Jiun, 2013) Las terapias autólogas reducen el riesgo de incompatibilidad inmunológica, mientras que las alogénicas facilitan la disponibilidad inmediata y la estandarización del producto celular; en neonatología, este enfoque suele ser más factible mediante el uso de fuentes perinatales como el cordón umbilical o la placenta. (Malhotra et al., 2020; Zhou et al., 2025).

A partir de la reprogramación genética de células somáticas, se desarrollaron las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), las cuales comparten propiedades con las embrionarias, pero se obtienen sin destruir embriones.(Caplan, 2017) Esta innovación, introducida por Takahashi y Yamanaka, ha revolucionado la investigación biomédica al permitir generar modelos personalizados de enfermedades y abrir la posibilidad de terapias autólogas sin riesgo inmunológico. (Bagno et al., 2022; Da Silva et al., 2025).

En cuanto a su biología funcional, las células madre permanecen habitualmente en estado de quiescencia, activándose ante estímulos fisiológicos o lesiones.(Mabotuwana et al., 2022) Su capacidad de autorrenovación se regula mediante redes de señalización que incluyen las vías Notch, Wnt/ β -catenina y Hedgehog, así como factores de transcripción como Oct4, Sox2 y Nanog, responsables de mantener el fenotipo indiferenciado.(Zappulli et al., 2016) Al activarse, pueden diferenciarse hacia células especializadas o secretar una amplia variedad de factores paracrinós, citocinas, quimioquinas, factores de crecimiento y vesículas extracelulares que modulan el entorno tisular y coordinan la reparación. (W. Chen et al., 2023).

Entre ellas, las células madre mesenquimales (MSC) destacan por ser estromales multipotentes, con capacidad de diferenciación mesodérmica y con propiedades tróficas e inmunomoduladoras. (Noronha Nc et al., 2019) La International Society for Cellular Therapy (ISCT) estableció criterios mínimos de identificación que incluyen la adhesión al plástico en condiciones estándar de cultivo, la expresión de CD73, CD90 y CD105 y la ausencia de marcadores hematopoyéticos como CD34 y CD45. (Allouh et al., 2025). Esta estandarización ha permitido homogenizar la caracterización celular entre laboratorios y ensayos clínicos, reduciendo la heterogeneidad metodológica.

Las MSC se obtienen de diversas fuentes. El cordón umbilical, en particular la gelatina de Wharton, se ha consolidado como una de las más utilizadas por tratarse de un tejido abundante y sin implicaciones éticas debatibles, además de proporcionar células con mayor capacidad proliferativa y menor inmunogenicidad en comparación con las derivadas de médula ósea. (Saneh et al., 2025) Su obtención es segura y no invasiva, lo que favorece su aplicación clínica. También se han investigado MSC derivadas de sangre de cordón umbilical, que tras aislamiento y expansión constituyen la base de productos comerciales como Pneumostem (Medipost). (Ahn, Chang, et al., 2021).

Por su parte, las MSC derivadas de médula ósea, consideradas la fuente clásica, se han utilizado extensamente en medicina regenerativa y cuentan con el respaldo

de productos regulados como TEMCELL, aprobado en Japón para enfermedad injerto contra huésped. No obstante, su uso en neonatología es más limitado debido a que la recolección es invasiva y con frecuencia poco factible en pacientes críticos. (Mello et al., 2024) El mecanismo terapéutico de las células madre mesenquimales (MSC) se atribuye principalmente a sus efectos parácrinos más que a la capacidad de injerto celular duradero. (Han et al., 2022).

Diversos estudios preclínicos y clínicos tempranos han mostrado que la acción beneficiosa de estas células se relaciona con la liberación de factores solubles y componentes bioactivos del secretoma, los cuales modulan la inflamación, favorecen la reparación tisular y promueven la supervivencia celular. (Saneh et al., 2025) En consecuencia, las vesículas extracelulares derivadas de MSC se presentan como una alternativa terapéutica sin necesidad del uso directo de células, con la capacidad de replicar gran parte de los efectos regenerativos e inmunomoduladores de estas, aportando además ventajas en términos de seguridad, reproducibilidad y estandarización de la aplicación clínica en neonatología. (Goryunov et al., 2024; Saneh et al., 2025).

Otras poblaciones celulares con interés clínico incluyen las fracciones de células mononucleares. Estas pueden derivarse tanto de médula ósea como de sangre de cordón umbilical y comprenden progenitores hematopoyéticos (CD34+), células inmunes y subpoblaciones con capacidad trófica. (Nguyen et al., 2023; Xi et al., 2022) En el caso de las células mononucleares de médula ósea autólogas, la ventaja principal radica en la ausencia de riesgo inmunológico, aunque su obtención resulta invasiva y difícil de implementar en recién nacidos críticos. (Cox et al., 2024).

En contraste, Las células mononucleares de sangre de cordón umbilical, conocidas como CB-MNC o UCBC, constituyen una fracción heterogénea que incluye progenitores hematopoyéticos CD34+, distintas subpoblaciones inmunes como linfocitos y monocitos, así como células con funciones tróficas y vasculogénicas, entre ellas los progenitores endoteliales, lo que explica su interés como insumo celular en contextos de lesión tisular. (Nguyen et al., 2023; Xi et al., 2022)

De igual manera, las células epiteliales amnióticas humanas (hAECs), derivadas de la membrana amniótica de la placenta, han generado interés por su perfil antiinflamatorio y antifibrótico, su baja inmunogenicidad y su capacidad de secretar factores bioactivos con efectos inmunorreguladores. (Grogan et al., 2022; Saneh et al., 2025) En condiciones específicas, estas células pueden expresar marcadores de pluripotencia y diferenciarse hacia diversos linajes celulares, lo que amplía su versatilidad biológica. (Grogan et al., 2022) Además, su obtención es sencilla y no invasiva, procede de tejidos normalmente descartados tras el parto, lo que minimiza las limitaciones éticas y facilita explorar su potencial en intervenciones neonatales. (de Laorden et al., 2025).

La leche materna, por otro lado, ha sido reconocida como un fluido biológico con componentes celulares y extracelulares de interés para la investigación en terapias regenerativas. En su composición se han identificado células epiteliales e inmunes, junto con una fracción minoritaria que expresa marcadores de pluripotencia como OCT4 y SOX2 lo que demuestra su capacidad de diferenciación hacia distintos linajes en condiciones experimentales. (Hassiotou & Hartmann, 2014; Kersin & Özek, 2021)

Además, se han identificado exosomas derivados de la leche materna, cargados de ARN, proteínas y lípidos bioactivos, capaces de modular la respuesta inmune y participar en procesos de desarrollo neurológico e intestinal en el lactante. (Çelik et al., 2024) No obstante, aunque estos hallazgos refuerzan su importancia biológica, estas células y vesículas extracelulares aún no constituyen un producto terapéutico estandarizado, y su relevancia clínica debe interpretarse en el marco de su papel fisiológico en la lactancia. (Çelik et al., 2024; Di et al., 2024)

1.3. Limitaciones de la evidencia disponible

No obstante, la literatura clínica existente presenta una notable heterogeneidad: los estudios difieren en el tipo de células empleadas, en su origen (medular, perinatal o de cordón umbilical), en las dosis y esquemas de administración, en la vía (intravenosa, intratraqueal, intraventricular), en el momento de la intervención

respecto al curso de la enfermedad, así como en los desenlaces clínicos y biológicos que se analizan.

Esta variabilidad metodológica ha generado resultados dispares y dificulta la comparación directa entre investigaciones, lo que limita la posibilidad de sintetizar de forma robusta la evidencia y de establecer conclusiones sólidas acerca de la verdadera magnitud del beneficio clínico y del perfil de seguridad de las terapias con células madre en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (NEC) y hemorragia intraventricular (HIV).

Además, muchos estudios incluyen muestras pequeñas, períodos de seguimiento limitados y desenlaces intermedios, lo que incrementa la imprecisión respecto al impacto en la supervivencia y en las secuelas a largo plazo, y pone de manifiesto la necesidad de una síntesis crítica y estructurada de la información disponible. Ante este panorama, se hace imprescindible llevar a cabo una revisión sistemática rigurosa que integre los hallazgos de los estudios clínicos publicados, valore de manera explícita la calidad metodológica y la consistencia de los resultados, y aporte información clara y ordenada que sirva como base para la toma de decisiones clínicas y para la planificación de futuras investigaciones en neonatología.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Introducción

Las revisiones sistemáticas constituyen un método fundamental para sintetizar de manera crítica la evidencia disponible sobre terapias celulares en neonatología, particularmente en patologías de alta relevancia clínica como la encefalopatía hipóxico-isquémica, la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante. Su aplicación rigurosa se basa en procedimientos explícitos, transparentes y reproducibles, orientados a reducir el riesgo de sesgo en la identificación, selección y síntesis de los estudios. En este marco, la revisión se reportó conforme a la declaración PRISMA 2020, que proporciona un estándar actualizado para la transparencia del reporte en revisiones sistemáticas. (Page, Moher, et al., 2021).

Se incluyeron estudios originales realizados en neonatos pretérmino o a término, atendidos en unidades neonatales, con diagnóstico de displasia broncopulmonar, encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante. Se consideraron elegibles ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados en fases tempranas, estudios cuasi-experimentales y estudios observacionales, incluidos estudios de cohortes, casos y controles, series de casos y reportes de caso, con reporte de seguridad y de cambios en desenlaces clínicos.

Con fines de contextualización, se incorporaron revisiones sistemáticas y metanálisis relevantes, los cuales no fueron incluidos en los análisis primarios de eficacia y seguridad. Las intervenciones elegibles comprendieron terapias basadas en células y derivados biológicos de origen perinatal y no perinatal, tanto en formulaciones aisladas como no aisladas, incluyendo células madre mesenquimales derivadas de gelatina de Wharton, cordón umbilical o médula ósea, células mononucleares de sangre de cordón, células epiteliales amnióticas y vesículas extracelulares.

Se admitieron modalidades alogénicas y autólogas administradas por vías de uso clínico, tales como la intravenosa, intratraqueal e intraventricular, con cualquier esquema de dosificación documentado. En estudios de fase temprana se exigió una caracterización explícita de la seguridad, y se incluyeron desenlaces de eficacia clínicamente relevantes para cada indicación, así como desenlaces de seguridad, incluidos eventos adversos, eventos adversos graves y mortalidad.

Se excluyeron modelos animales, estudios in vitro y cualquier investigación sin aplicabilidad clínica directa en neonatos. No fueron elegibles protocolos sin resultados, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, resúmenes de congreso ni literatura gris no evaluada por pares. Se descartaron estudios sin acceso a texto completo, así como aquellos que no describían con claridad la intervención (tipo, fuente, vía o dosificación), los desenlaces evaluados o el seguimiento clínicamente relevante, o que no reportaban resultados de seguridad y desenlaces clínicos.

Asimismo, se eliminaron duplicados y publicaciones con datos redundantes ya contenidos en otra inclusión primaria, priorizando la versión más completa y reciente. También se excluyeron estudios realizados en poblaciones no neonatales y aquellas investigaciones fuera del alcance temático definido. Estas decisiones se alinearon con las recomendaciones de la guía PRISMA 2020, con el objetivo de garantizar exhaustividad, comparabilidad y transparencia en el proceso de selección de la evidencia.

2.2. Fuentes de información y búsqueda

Los estudios se identificaron en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library y SciELO. La búsqueda se complementó con registros de ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials Register, así como con rastreo manual de referencias y búsqueda por citación. (Akl, 2019; Page, McKenzie, et al., 2021)

La estrategia combinó vocabulario controlado y términos libres. Para los términos controlados MeSH y DeCS se emplearon, en población, Infant Newborn y Preterm Infant, así como sus equivalentes en español Recién Nacido y Prematuro. En intervención se utilizaron los términos *Stem Cells*, *Mesenchymal Stem Cells*, *Umbilical Cord*, *Umbilical Cord Blood*, *Amnion*, *Amniotic Membrane*, *Extracellular Vesicles*, *Exosomes* y *Mononuclear Cells*, junto con sus equivalentes DeCS Células Madre, Células Madre Mesenquimales, Cordón Umbilical, Sangre del Cordón Umbilical, Amnios, Membrana Amniótica, Vesículas Extracelulares, Exosomas y Células Mononucleares. En patología se incluyeron los términos *Bronchopulmonary Dysplasia*, *Hypoxic Ischemic Encephalopathy*, *Hypoxia Ischemia Brain*, *Intraventricular Hemorrhage* y *Enterocolitis Necrotizing*, así como sus equivalentes DeCS Displasia Broncopulmonar, Encefalopatía Hipóxico Isquémica, Hemorragia Intraventricular y Enterocolitis necrotizante. (Page, McKenzie, et al., 2021)

En relación con el diseño de los estudios y los desenlaces evaluados se incorporaron términos como *Randomized Controlled Trial*, *Clinical Trial*, *Cohort Studies*, *Case Control Studies*, *Observational Study*, *Treatment Outcome*, *Safety*, *Adverse Events* y *Mortality*. La combinación de estos términos permitió identificar estudios sobre terapias celulares y derivados biológicos, incluidas células mesenquimales perinatales y no perinatales, células mononucleares de sangre de cordón y vesículas extracelulares, dentro de las cuatro indicaciones de interés.

Los términos libres incluyeron variantes en título y resumen como *neonat**, *newborn**, *preterm**, *Wharton's jelly*, *amniotic epithelial cells*, *cord blood mononuclear cells*, *extracellular vesicle** y *exosome**, además de las denominaciones completas de displasia broncopulmonar, encefalopatía hipóxico isquémica, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Para optimizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda se emplearon operadores booleanos AND y OR, truncamientos y comillas.

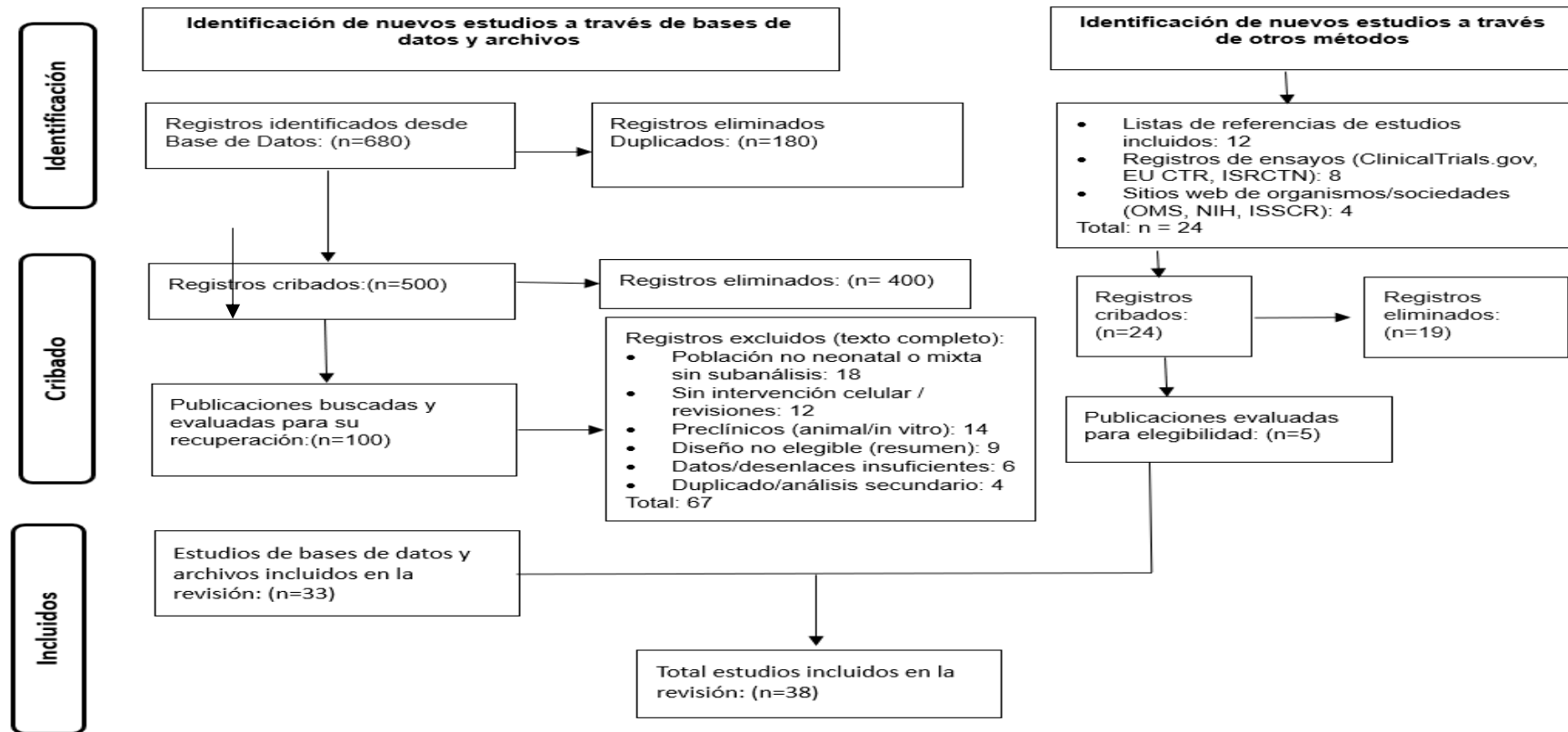
2.3. Estrategia de selección

La identificación de estudios se complementó con un proceso de selección en dos fases, realizado de forma independiente por dos revisores, quienes resolvieron las discrepancias mediante consenso. En la primera fase se efectuó el cribado de títulos y resúmenes conforme a los criterios de elegibilidad previamente establecidos. En la segunda, se evaluaron a texto completo todas las referencias potencialmente pertinentes. Todas las decisiones y sus justificaciones se documentaron en la base de extracción de datos, garantizando trazabilidad y reproducibilidad de acuerdo con las directrices metodológicas de PRISMA 2020.

Antes del cribado, se realizó la eliminación de registros duplicados entre bases de datos mediante la comparación de título, autores, año, DOI y revista. En la fase de título y resumen se aplicó una estrategia conservadora para minimizar falsos negativos. En la fase de texto completo se consignaron razones específicas de exclusión, tales como población no neonatal o mixta sin subanálisis neonatal, ausencia de intervención celular o correspondencia a artículos de revisión, estudios preclínicos en modelos animales o in vitro, diseño no elegible por disponibilidad únicamente como resumen, información insuficiente sobre datos o desenlaces relevantes, y duplicación o análisis secundario de la misma cohorte previamente incluida. Cuando existieron múltiples informes del mismo estudio, se priorizó la publicación más completa y reciente, y los informes complementarios se usaron para ampliar detalles de métodos o resultados.

El proceso de selección de estudios se documentó mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020, que presenta las etapas de identificación, cribado, evaluación de elegibilidad e inclusión, así como los registros recuperados, eliminados por duplicidad, excluidos con motivo y finalmente incluidos para síntesis cualitativa.

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 de selección de estudio



Nota: El diagrama resume el proceso de selección de estudios conforme a PRISMA 2020 para una revisión sistemática “nueva”, diferenciando fuentes provenientes de bases de datos/registros (panel izquierdo) y de otros métodos (panel derecho; p. ej., listas de referencias, registros de ensayos y sitios web de organismos). Los conteos se reportan como registros (antes de la lectura a texto completo) y como publicaciones evaluadas/estudios incluidos tras la elegibilidad. Los duplicados se eliminaron antes del cribado; posteriormente, los registros se cribaron por título/resumen y los textos completos no elegibles se excluyeron con razones documentadas. El total final corresponde a los estudios incluidos en la síntesis (n=38). Abreviaturas: PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; TR, *trial register*; ISRCTN, *International Standard Randomised Controlled Trial Number*. Fuente: modificado a partir de Page et al. (2021) y de la plantilla oficial *PRISMA 2020 Flow Diagram* (PRISMA Statement, 2020).

En la fase de identificación, la búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas y archivos permitió recuperar un total de 680 registros. Tras la eliminación de duplicados, se excluyeron 180 registros, por lo que 500 registros únicos fueron sometidos a cribado mediante lectura de título y resumen. Durante esta etapa se excluyeron 400 registros por no cumplir los criterios básicos de elegibilidad, quedando 100 informes para su recuperación y evaluación en texto completo.

En la fase de elegibilidad, se excluyeron 67 informes tras la revisión del texto completo, por las siguientes razones: población no neonatal o población mixta sin subanálisis específico en neonatos (n=18); ausencia de intervención celular o correspondencia a artículos de revisión (n=12); estudios preclínicos en modelos animales o in vitro (n=14); diseño no elegible al estar disponibles únicamente como resumen de congreso (n=9); información insuficiente sobre datos o desenlaces relevantes (n=6); y duplicación o análisis secundario de la misma cohorte previamente incluida (n=4). En consecuencia, 33 estudios identificados a través de bases de datos y archivos cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados a la revisión.

De forma complementaria, la identificación mediante otros métodos aportó 24 registros adicionales, procedentes de listas de referencias de los estudios incluidos (n=12), registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register e ISRCTN; n=8) y sitios web de organismos o sociedades científicas (OMS, NIH, ISSCR; n=4). Estos registros fueron sometidos a cribado por título y resumen, tras lo cual se excluyeron 19, y los 5 restantes fueron evaluados a texto completo. Todos ellos cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión.

Finalmente, la revisión sistemática integró un total de 38 estudios, correspondientes a 33 estudios identificados mediante bases de datos y archivos y 5 estudios obtenidos a través de otras fuentes.

2.4. Extracción de datos

La información de los estudios incluidos se extrajo de forma independiente por dos revisores mediante un formulario estandarizado y pilotado previamente, elaborado con base en la pregunta de investigación en formato PICO y en los criterios de elegibilidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso y, cuando persistieron, mediante la intervención de un tercer revisor. Se registró la identificación bibliográfica completa de cada estudio y se mantuvo trazabilidad explícita de los datos extraídos.

Para cada estudio se documentó el diseño metodológico, con especificación de ensayo clínico, cohorte, casos y controles u otro, y se describieron las características de la población, incluyendo tamaño muestral, edad gestacional, peso al nacer, gravedad basal y ámbito clínico. La intervención se extrajo de manera detallada, documentando tipo celular o derivado biológico, fuente, modalidad autóloga o alogénica, dosis, vía y momento de administración, número de aplicaciones y cointervenciones relevantes. Se caracterizó el comparador cuando correspondió, incluyendo atención estándar, hipotermia terapéutica, placebo, ausencia de intervención u otras alternativas vigentes.

En relación con los resultados, se registraron desenlaces primarios y secundarios, métodos e instrumentos de medición, puntos temporales e intervalo de seguimiento, así como la forma de reporte. Se extrajeron de manera específica los desenlaces de seguridad, incluyendo eventos adversos, eventos adversos graves y mortalidad, así como su atribución cuando fue reportada por los autores.

Cuando existieron múltiples informes del mismo estudio, se consideraron como una sola unidad de análisis y se priorizó la publicación más completa y reciente. Los informes complementarios se utilizaron únicamente para recuperar detalles adicionales de métodos o resultados. En los casos con información incompleta o no reportada, se registró como no disponible según el artículo. Todos los datos extraídos se organizaron en una matriz de extracción en Microsoft Excel. De acuerdo con lo indicado en el Anexo 1, la matriz completa no se incluye en este

documento por su extensión y se entrega como material complementario en formato digital.

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad del reporte

Alcance y herramientas

La evaluación crítica se realizó mediante instrumentos validados y específicos según el diseño del estudio, y el reporte metodológico se estructuró conforme a PRISMA 2020. (Page, Moher, et al., 2021) En los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta RoB 2 para estimar el riesgo de sesgo. En los estudios no aleatorizados de intervenciones se utilizó ROBINS-I. En las series de casos y los reportes de caso, dada la ausencia de comparadores, se aplicaron las listas de verificación del *Joanna Briggs Institute* como evaluación crítica de la calidad metodológica y de la suficiencia del reporte en diseños no comparativos. (Page, Moher, et al., 2021; Sterne et al., 2016, 2019)

Procedimiento

Los juicios de riesgo de sesgo se emitieron por dominios y se integraron en un juicio global, conforme al algoritmo de cada herramienta. (Sterne et al., 2016, 2019) La evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores tras una fase de calibración piloto y con criterios prespecificados; las discrepancias se resolvieron por consenso o, cuando fue necesario, mediante la intervención de un tercer evaluador. Los resultados se registraron en la matriz de riesgo de sesgo con trazabilidad explícita a la fuente primaria, mediante cita y página del artículo. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021)

En los diseños no comparativos, la evaluación crítica se complementó mediante las listas de verificación del *Joanna Briggs Institute*, consignando de forma estandarizada la suficiencia y claridad del reporte metodológico y clínico, con respuesta por ítem y una apreciación global, con el fin de sustentar la interpretación

de la evidencia descriptiva de seguridad y factibilidad. (Aromataris et al., 2024; The Joanna Briggs Institute., 2017).

Reglas de juicio por diseño

RoB 2 evaluó los dominios de proceso de aleatorización, desviaciones de la intervención, datos faltantes, medición del desenlace y selección del reporte. Cada dominio se calificó como bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo mediante las preguntas de señalización del instrumento, integrándose una evaluación global del riesgo de sesgo conforme a su algoritmo. (Sterne et al., 2019).

Esta se consideró baja cuando todos los dominios presentaron bajo riesgo; como algunas preocupaciones cuando al menos un dominio generó incertidumbre por información insuficiente sin evidencia de sesgo claramente importante; y como alta cuando uno o más dominios indicaron un riesgo importante de sesgo con potencial impacto sobre la validez del desenlace, o cuando existieron algunas preocupaciones en múltiples dominios con capacidad de reducir sustancialmente la confianza en el resultado. (Akl, 2019; Sterne et al., 2019).

ROBINS-I valoró los dominios de confusión, selección de los participantes, clasificación de la intervención, desviaciones de la intervención, datos faltantes, medición del desenlace y selección del reporte. Cada dominio se calificó como bajo, moderado, serio, crítico o sin información mediante las preguntas de señalización del instrumento, el juicio global se obtuvo siguiendo las reglas de decisión del instrumento. (Sterne et al., 2016).

Este se interpretó como bajo cuando todos los dominios presentaron bajo riesgo de sesgo; moderado cuando existieron limitaciones en uno o más dominios con baja probabilidad de modificar sustancialmente la estimación del efecto; serio cuando uno o más dominios mostraron limitaciones relevantes con potencial de afectar de manera importante la validez de los resultados; crítico cuando el sesgo fue lo suficientemente grave como para considerar poco fiable la estimación del efecto; y

sin información cuando los datos disponibles no permitieron juzgar el riesgo de sesgo en el dominio correspondiente. (Sterne et al., 2016).

Para series de casos se utilizó la lista JBI de 10 ítems, registrando cada pregunta (Q1–Q10) como Sí, No, No claro o No aplica. Los ítems evaluaron: Q1 criterios claros de inclusión; Q2 medición estandarizada y confiable de la condición; Q3 métodos válidos para identificar la condición en todos los participantes; Q4 inclusión consecutiva; Q5 inclusión completa; Q6 reporte de características demográficas; Q7 reporte de información clínica; Q8 reporte claro de desenlaces o seguimiento; Q9 reporte del contexto o sitio(s) clínico(s) y su información demográfica; y Q10 análisis estadístico apropiado.)(Aromataris et al., 2024).

Para reportes de caso se aplicó la lista JBI de 8 ítems, con el mismo esquema de respuesta, evaluando: Q1 características demográficas del paciente; Q2 historia clínica y hallazgos en la presentación; Q3 condición clínica actual al momento de la presentación; Q4 pruebas diagnósticas y resultados; Q5 intervención o procedimiento(s); Q6 condición clínica posterior a la intervención; Q7 eventos adversos o inesperados; y Q8 lecciones derivadas del caso. (Aromataris et al., 2024)

La apreciación global se consignó conforme al formato JBI como Incluir, Excluir o Buscar más información. Esta se interpretó como Incluir cuando el reporte aportó información suficiente y consistente para responder a los ítems esenciales del diseño y permitir una interpretación clínica adecuada de los desenlaces y el seguimiento; como Excluir cuando existieron deficiencias críticas o información insuficiente que comprometiera de forma sustancial la interpretabilidad del informe; y como Buscar más información cuando la evidencia reportada no permitió emitir un juicio definitivo debido a vacíos relevantes en criterios de inclusión, caracterización clínica, intervención, seguimiento o reporte de desenlaces. (Aromataris et al., 2024)

Confusores prespecificados

En los estudios no aleatorizados se prespecificaron confusores clínicamente relevantes en neonatología y terapias celulares, incluyendo edad gestacional, peso al nacer, gravedad basal por patología, cointervenciones estándar, edad posnatal al momento de la intervención, exposición a esteroides posnatales, estrategia ventilatoria y comorbilidades mayores. Estos factores orientaron la valoración del dominio de confusión (D1) en ROBINS-I. (Akl, 2019; Sterne et al., 2016)

Integración del riesgo de sesgo

La integración del riesgo de sesgo y la calidad del reporte se aplicó en la interpretación de la evidencia. Los ensayos clínicos aleatorizados evaluados con RoB 2 presentaron juicios globales de algunas preocupaciones, por lo que constituyeron la base principal para interpretar los desenlaces comparativos. En los estudios no aleatorizados comparativos evaluados con ROBINS-I, los hallazgos se interpretaron con cautela cuando el riesgo fue serio, y los estudios con riesgo crítico se utilizaron principalmente para contextualizar la evidencia.

En series de casos y reportes de caso, la apreciación global de las listas JBI guio su incorporación a la síntesis descriptiva; los estudios con apreciación Incluir se emplearon para describir seguridad, factibilidad y desenlaces reportados, mientras que aquellos clasificados como Buscar más información se utilizaron como evidencia contextual sin influir de manera determinante en la interpretación comparativa de eficacia.

Presentación de resultados

Los resultados se presentan en tablas con juicios por dominio y juicio global en los estudios analizados con RoB 2 y ROBINS-I, y en listas de verificación JBI para series de casos y reportes de caso. Los estudios no comparativos se integran exclusivamente en la síntesis narrativa para describir seguridad, factibilidad y

desenlaces reportados, sin utilizarse para inferencia comparativa de eficacia. (Akl, 2019; Buccheri & Sharifi, 2017; Sterne et al., 2019)

Transparencia y limitaciones

La revisión no fue registrada en plataformas públicas de protocolos. Sin embargo, los criterios de elegibilidad y los procedimientos de búsqueda, selección, extracción de datos, evaluación crítica y síntesis se establecieron de manera prespecificada antes del análisis, y su reporte se realizó conforme a PRISMA 2020, con el fin de asegurar transparencia y reproducibilidad. (Page, McKenzie, et al., 2021; Page, Moher, et al., 2021)

Las planillas de extracción, las matrices de riesgo de sesgo y el material analítico se pondrán a disposición en un repositorio abierto al momento de la publicación, con el fin de garantizar transparencia y permitir la verificación del proceso. La inferencia de eficacia se encuentra limitada por la predominancia de diseños no aleatorizados o no comparativos, el uso de comparadores históricos, tamaños muestrales pequeños y el riesgo de confusión residual en estudios no aleatorizados. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021)

Ubicación de tablas y materiales

Las matrices completas de riesgo de sesgo y calidad del reporte se presentan en anexos:

- **Anexo B.**
Tabla 5. RoB 2 por dominios en ensayos aleatorizados.
- **Anexo C.**
Tabla 6. ROBINS-I por dominios en estudios no aleatorizados comparativos.
- **Anexo D.**
Tabla 7. Lista de verificación JBI (series de casos) en estudios no comparativos.

Tabla 8. Lista de verificación JBI (reportes de caso) en estudios no comparativos.

Estrategia de síntesis

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios en cuanto a población, indicación, tipo y fuente del producto celular o derivado biológico, dosis, vía y momento de administración, comparadores, definiciones de desenlace y horizontes de seguimiento, no se realizó metaanálisis ni se estimó un efecto combinado. La evidencia se sintetizó mediante una síntesis narrativa estructurada, agrupando los estudios por patología y, dentro de cada patología, por tipo de intervención y vía de administración cuando fue pertinente.

En cada grupo se describieron de forma comparativa los desenlaces reportados y su consistencia direccional en los puntos temporales disponibles; cuando los estudios informaron medidas cuantitativas comparables, estas se presentaron a nivel de cada estudio sin agregación estadística. Los desenlaces de seguridad se resumieron de manera descriptiva por indicación, respetando la clasificación de atribuibilidad utilizada por los autores cuando estuvo disponible. La interpretación integró explícitamente los juicios de riesgo de sesgo o evaluación crítica, otorgando mayor peso a los estudios comparativos con menor riesgo de sesgo y utilizando los estudios no comparativos principalmente para describir factibilidad, perfil de seguridad y señales clínicas.

Resultados esperados

Se espera obtener una síntesis crítica, estructurada por patología y tipo de intervención celular, que permita caracterizar el balance entre indicios de beneficio clínico y el perfil de seguridad en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Los hallazgos se presentarán en formato narrativo, sin metaanálisis, con integración explícita del riesgo de sesgo y una valoración cualitativa de la confianza en los resultados.

Mapa de la evidencia

Se anticipa una distribución heterogénea de diseños, con predominio de estudios de fase temprana y series no comparativas, escasez de ensayos clínicos aleatorizados y tamaños muestrales reducidos. Asimismo, se prevé variabilidad en la fuente celular, la dosis, la vía y el momento de administración, junto con heterogeneidad en los desenlaces clínicos y en las medidas complementarias de evaluación y seguimiento.

Seguridad

Probablemente se documentará aceptabilidad clínica de corto plazo, con eventos adversos serios poco frecuentes y difícil atribución causal por el diseño de los estudios. Se prevé subregistro o reporte incompleto de seguridad a largo plazo y de resultados centrados en el neurodesarrollo, lo que limitará la inferencia.

Señales de eficacia

Es previsible encontrar señales inconsistentes de beneficio, condicionadas por el riesgo de sesgo, la imprecisión y la heterogeneidad clínica y metodológica. Se espera mayor densidad de datos en DBP y EHI, y evidencia más fragmentaria en HIV y NEC. En conjunto, se anticipa confianza limitada en las estimaciones por desenlace.

Vacíos y prioridades de investigación

Se identificarán vacíos relacionados con la estandarización de desenlaces, el seguimiento a mediano y largo plazo, la justificación biológica de la dosis y del momento de administración, la disponibilidad de comparadores adecuados y el uso de medidas funcionales validadas. En consecuencia, se propondrán como prioridades estudios aleatorizados con ocultamiento de la asignación y cegamiento cuando sea factible, el desarrollo de conjuntos mínimos de desenlaces, protocolos de vigilancia de seguridad a largo plazo y registros multicéntricos.

Implicaciones para la práctica

Se espera concluir que, con la evidencia disponible, las terapias celulares en neonatología deben considerarse principalmente en el marco de investigación clínica controlada y con un proceso de consentimiento informado reforzado. En consecuencia, no se recomendará su uso fuera de protocolo, salvo en contextos de investigación formal y con monitoreo sistemático de seguridad.

Productos de la revisión

Se entregarán tablas de características de los estudios, matrices de riesgo de sesgo por diseño, una síntesis narrativa por indicación y tipo celular, y recomendaciones metodológicas para orientar futuros ensayos. Asimismo, se pondrán a disposición las planillas de extracción y el material analítico en un repositorio abierto.

Consideraciones éticas

Esta revisión sistemática se realizó exclusivamente con información publicada y de acceso público, sin intervención directa en seres humanos ni manejo de datos individualizados no anonimizados; por ello, no requirió aprobación de un comité de ética ni consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad mediante la extracción únicamente de datos agregados reportados por los autores.

Los procedimientos de búsqueda, selección, extracción y evaluación crítica se realizaron conforme a PRISMA 2020. Se respetaron los principios de publicación responsable y las matrices de extracción, riesgo de sesgo y material complementario estarán disponibles en un repositorio abierto.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente capítulo expone los hallazgos obtenidos tras el proceso de búsqueda, selección y análisis de los estudios clínicos incluidos en esta revisión sistemática. Los resultados se organizaron de manera estructurada con el propósito de describir y discutir la evidencia científica disponible sobre la aplicación de terapias con células madre en patologías neonatales de alta morbilidad y mortalidad, entre ellas la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), la displasia broncopulmonar (DBP), la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (NEC).

El análisis incluyó una descripción detallada de las características metodológicas de los estudios clínicos, con énfasis en las modalidades de administración de las terapias celulares, el tipo y el origen biológico de las células empleadas, así como las dosis, las vías de aplicación y los esquemas de administración reportados. Además, se describió el perfil clínico de las poblaciones neonatales tratadas y, posteriormente, se examinaron los resultados de eficacia y seguridad, interpretando los principales desenlaces clínicos reportados para cada patología y los eventos adversos asociados a la intervención.

Asimismo, se incluyeron apartados enfocados en la evaluación de la heterogeneidad de los estudios y de las limitaciones metodológicas que pudieron haber influido en la variabilidad de los resultados. Finalmente, se presentó una síntesis orientada a valorar la aplicabilidad clínica de las terapias celulares en neonatología y a destacar las perspectivas futuras de investigación en este campo.

3.1. Descripción metodológica de las terapias celulares

El análisis de las intervenciones celulares incluidas mostró heterogeneidad en el tipo de producto terapéutico y en su fuente biológica, así como en las vías de administración y en los esquemas de dosificación. Estas diferencias sugirieron una variabilidad relevante en la implementación clínica y en el grado de estandarización entre protocolos, coherente con un campo que aún se encuentra en proceso de consolidación dentro de la neonatología.

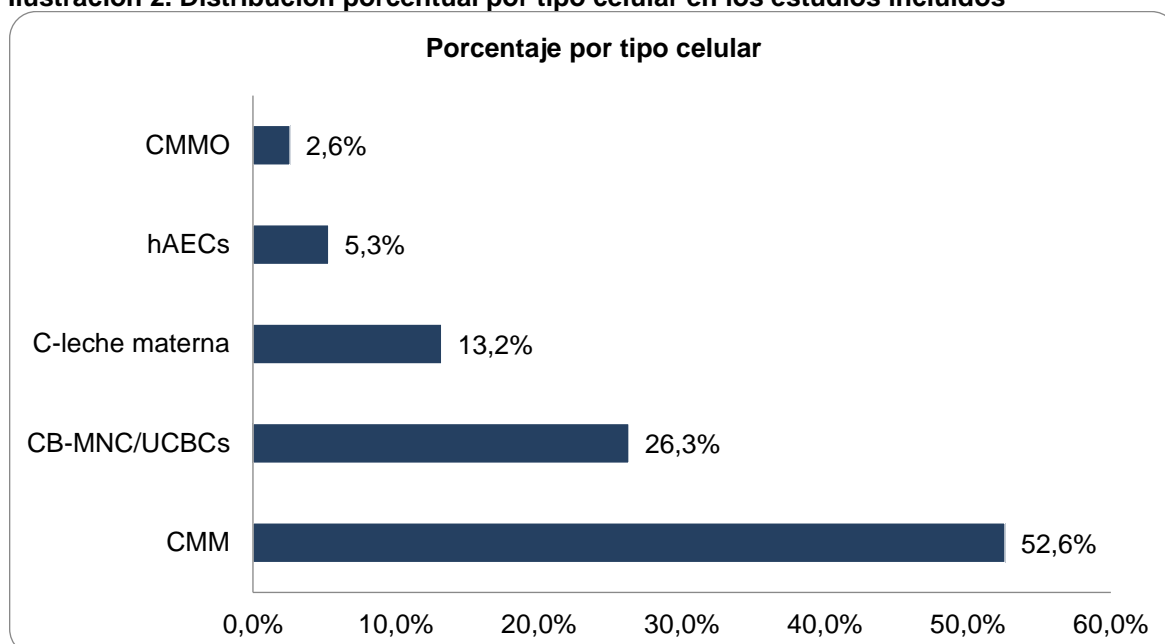
Tipos y fuentes celulares

Entre los estudios incluidos ($n = 38$), predominó el uso de células madre/estromales mesenquimales (MSC/CMM), principalmente derivadas de cordón umbilical (sangre y/o tejido: gelatina de Wharton) y, en menor medida, de médula ósea, presentes en 20 estudios (52,6%). En segundo lugar, se ubicaron las células de sangre de cordón umbilical (CB-MNC/UCBCs/UCBSCs), reportadas en 10 estudios (26,3%). En menor proporción, se documentó el uso de células madre presentes en leche materna humana (no aisladas), descritas en 5 estudios (13,2%). Asimismo, se registró el empleo de células epiteliales amnióticas humanas (hAECs) procedentes de placenta o membrana amniótica en 2 estudios (5,3%) y de células mononucleares de médula ósea (CMMO/BMMNC) en 1 estudio (2,6%) (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos celulares, fuentes biológicas y modalidades terapéuticas en estudios neonatales

Tipo celular	Fuente biológica	Modalidad	Patologías abordadas	n (%)
Células madre/estromales mesenquimales (MSC/CMM; incluye UC-MSC, hUCB-MSC, hCT-MSC, hMSC)	Cordón umbilical (sangre y/o tejido: gelatina de Wharton) y médula ósea (donante adulto/materna)	Predominantemente alogénica	DBP, EHI, HIV, NEC	20 (52,6)
Células de sangre de cordón umbilical (CB-MNC/UCBCs/UCBSCs)	Sangre de cordón umbilical	Principalmente autóloga; algunos alogénicos	EHI, DBP, HIV, NEC	10 (26,3)
Células madre presentes en leche materna humana (no aisladas; POM)	Leche materna fresca de la propia madre	Autóloga / no aislada	HIV	5 (13,2)
Células epiteliales amnióticas humanas (hAECs)	Placenta / membrana amniótica	Alogénica	DBP	2 (5,3)
Células mononucleares de médula ósea (CMMO/BMMNC)	Médula ósea autóloga (crestas ilíacas)	Autóloga	DBP	1 (2,6)

Nota: Los resultados se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje respecto al total de estudios incluidos ($n = 38$). Se identificó un estudio con intervención combinada (células de sangre de cordón umbilical autólogas y células mesenquimales derivadas de cordón), el cual se contabilizó en la categoría MSC/CMM para evitar doble conteo. Abreviaturas: MSC/CMM, células madre/estromales mesenquimales; UC-MSC, células mesenquimales derivadas de cordón umbilical; hUCB-MSC, células mesenquimales derivadas de sangre de cordón umbilical humana; hCT-MSC, células mesenquimales derivadas de tejido de cordón; hMSC, células mesenquimales humanas; CB-MNC, células mononucleares de sangre de cordón umbilical; UCBCs/UCBSCs, células de sangre/células madre de cordón umbilical; hAECs, células epiteliales amnióticas humanas; POM, *parent's own milk*; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; DBP, displasia broncopulmonar; HIV, hemorragia intraventricular; NEC, enterocolitis necrotizante. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

Ilustración 2. Distribución porcentual por tipo celular en los estudios incluidos

Nota: La ilustración muestra la distribución porcentual de los estudios incluidos según el tipo de producto/terapia celular reportado. Los porcentajes corresponden a la proporción de estudios (no de pacientes) en cada categoría: CMM (52,6%), CB-MNC/UCBCs (26,3%), células derivadas de leche materna (13,2%), hAECs (5,3%) y CMMO (2,6%). Cuando un estudio evaluó más de un componente, se clasificó según el tipo celular principal descrito en el protocolo o en el objetivo del estudio. Abreviaturas: CMM, células madre/estromales mesenquimales; CB-MNC/UCBCs, células mononucleares/nucleadas de sangre de cordón umbilical; hAECs, células epiteliales amnióticas humanas; CMMO, células mononucleares de médula ósea. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

El análisis de los estudios incluidos demuestra un predominio de las células madre o estromales mesenquimales, obtenidas principalmente del cordón umbilical, tanto de la sangre como del tejido, incluida la gelatina de Wharton, y en menor proporción de la médula ósea, lo que refleja una tendencia hacia el uso de fuentes celulares más accesibles y con reconocido potencial inmunomodulador. (Paton et al., 2025; Wada et al., 2025). Estas células destacan por su viabilidad, rápida expansión y bajo riesgo inmunológico, lo que ha favorecido su aplicación predominantemente alogénica y su consolidación como el modelo más investigado en terapias neonatales. (Ahn, Chang, et al., 2021; Malhotra et al., 2020)

El uso de células mononucleares de sangre de cordón umbilical (CB-MNC), aunque menos frecuente, resulta relevante por su disponibilidad y su empleo principalmente autólogo, de manera particular en escenarios como la encefalopatía hipóxico-isquémica donde se busca administración temprana; sin embargo, su heterogeneidad y variabilidad de viabilidad dificultan la estandarización y

comparabilidad de resultados. (Cotten et al., 2023; Lee Jiun, 2013; Solana et al., 2025).

De manera complementaria, las células presentes en la leche materna humana, utilizadas sin procesos de aislamiento, constituyen una fuente perinatal no invasiva con potencial inmunomodulador y reparador; sin embargo, la evidencia clínica proviene mayoritariamente de estudios exploratorios y de fase temprana, con variabilidad en obtención y caracterización, lo que limita la extrapolación de resultados. (Gallipoli et al., 2025; Keller et al., 2019; Kersin & Özek, 2021) Estas células incluyen poblaciones epiteliales, mesenquimales y progenitoras que podrían interactuar con el sistema inmune del recién nacido y contribuir a efectos antiinflamatorios y de maduración tisular. (Keller et al., 2019; Kersin & Özek, 2021; Sami et al., 2023)

Por otra parte, las células epiteliales amnióticas humanas (hAECs) derivadas de placenta o membrana amniótica constituyen una estrategia emergente evaluada en un número limitado de estudios, con señales preliminares potencialmente favorables, aunque la evidencia sigue siendo escasa y heterogénea. (Goryunov et al., 2024; Saneh et al., 2025).

Finalmente, en un único estudio se emplearon células mononucleares de médula ósea autóloga (CMMO/BMMNC), lo que sugiere un uso aún marginal frente a las fuentes perinatales. En conjunto, los resultados señalan que las MSC/CMM son la fuente más consistente, mientras que las CB-MNC, hAECs y las células presentes en leche materna constituyen alternativas complementarias con potencial específico según la patología y el contexto clínico. La definición de parámetros homogéneos en la caracterización celular y en la selección de la fuente biológica permitirá mayor comparabilidad y reproducibilidad de los ensayos futuros. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023)

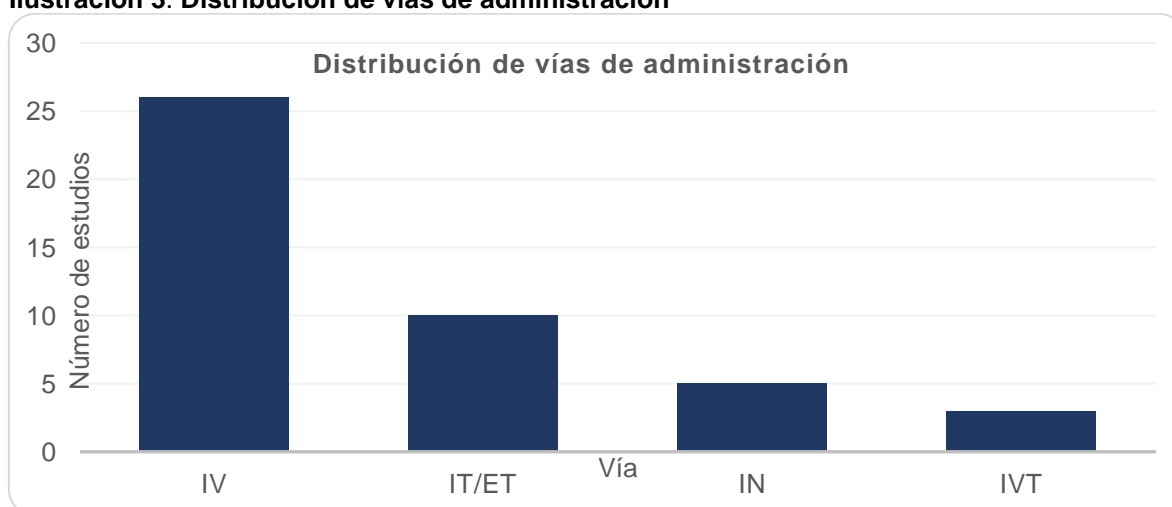
Vías de administración y esquemas de dosificación

En los estudios clínicos incluidos, las terapias celulares se administraron mediante vías sistémicas y locales, determinadas por la patología objetivo, la condición clínica del neonato y la factibilidad del procedimiento en el contexto de los cuidados intensivos neonatales, así como por la necesidad de optimizar la biodistribución y el efecto terapéutico hacia órganos diana, principalmente el pulmón y el sistema nervioso central.

Conforme a la Ilustración 3, la vía intravenosa fue la más utilizada, con 26 de 38 estudios, equivalente al 68,4%. Le siguieron la vía intratraqueal o endotraqueal con 10 estudios, correspondiente al 26,3%, la vía intranasal con 5 estudios, equivalente al 13,2%, y la vía intraventricular con 3 estudios, correspondiente al 7,9%.

El conteo no es excluyente, debido a que algunos estudios emplearon esquemas combinados, por ejemplo la administración intravenosa asociada a la intratraqueal o intraventricular, lo que explica que las proporciones no sumen 100%. En conjunto, la distribución sugiere una preferencia por vías factibles y seguras en la práctica neonatal, reservando rutas locales cuando se buscó un efecto terapéutico más dirigido. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023).

Ilustración 3. Distribución de vías de administración



Nota: La ilustración muestra la distribución de los estudios incluidos (n=38) según la vía de administración reportada. El conteo es no excluyente, por lo que un mismo estudio puede contribuir a más de una categoría cuando emplea vías combinadas. Abreviaturas: IV, intravenosa; IT/ET, intratraqueal/endotraqueal; IN, intranasal; IVT, intraventricular. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

En conjunto, los estudios describieron esquemas de administración que variaron según la patología, los cuales se presentan en la Tabla 2. En encefalopatía hipóxico-isquémica predominó la administración intravenosa en fases tempranas, dentro de las primeras 48 a 72 horas de vida, con dosis aproximadas de 1 a 5×10^7 células por kilogramo y entre una y cuatro aplicaciones. En displasia broncopulmonar se empleó principalmente la vía intratraqueal, con o sin administración intravenosa concomitante, por lo general entre los 5 y 14 días de vida, con dosis cercanas a 1 a 2×10^7 células por kilogramo y, en la mayoría de protocolos, una única aplicación intratraqueal.

En hemorragia intraventricular se reportó la administración intraventricular durante los primeros 7 a 15 días, en ocasiones combinada con vía intravenosa; adicionalmente, algunos protocolos incorporaron administración intranasal mediante leche humana, con volúmenes de 0,1–0,5 mL por fosa, administrados 2–8 veces/día, con inicio ≤ 5 –10 días y, en algunos estudios, ventanas más tardías (≥ 28 –61 días) según el protocolo.

En enterocolitis necrotizante, la vía intravenosa fue la más reportada, con administración transduodenal descrita de forma ocasional en casos seleccionados, dosis entre 1×10^6 y 1×10^7 células por kilogramo, una a dos aplicaciones y un momento postnatal variable, con frecuencia posterior al diagnóstico o en contexto perioperatorio.

Tabla 2. Vías de administración y esquemas de dosificación en terapias celulares neonatales

Patología	Tipo celular	Vía	Dosis típica	Aplicaciones	Momento postnatal típico
EHI	Sangre de cordón autóloga ± MSC	IV	$1-5 \times 10^7$ cél/kg	1-4	≤48-72 h
DBP	MSC (cordón/sangre de cordón) ± hAECs/CMMO	Intratraqueal ± IV	$1-2 \times 10^7$ cél/kg (IT)	1 (IT)	5-14 días
HIV	MSC hUCB-MSC y/o UCBCs; leche materna	Intraventricular ± IV; intranasal (leche humana)	$5 \times 10^6-1 \times 10^7$ cél/kg (IVT); 0,1-0,5 mL/fosa 2-8x/día (IN)	1 (IVT); repetida diaria (IN)	≤7-15 días (IVT); ≤5-10 días inicio IN (≥28-61 días)
NEC	MSC (cordón)	IV (± transduodenal en casos)	$1 \times 10^6-1 \times 10^7$ cél/kg	1-2	Variable (frecuente postdiagnóstico/cirugía)

Nota: La tabla sintetiza las vías de administración, dosis típicas, número de aplicaciones y ventanas de administración postnatal reportadas en los estudios clínicos neonatales incluidos, agrupados por patología y tipo celular. La dosis se presenta principalmente como células/kg; en los esquemas intranasales se expresa como volumen por fosa nasal y frecuencia diaria, según el reporte original. El momento postnatal corresponde a la ventana descrita en cada protocolo. El número de aplicaciones refleja las administraciones planificadas o efectivamente realizadas. La tabla es descriptiva y resume tendencias generales; pueden existir variaciones entre estudios por diferencias en diseño, formulación/viabilidad celular, vía, y objetivos de seguridad o factibilidad. Abreviaturas: EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; DBP, displasia broncopulmonar; HIV, hemorragia intraventricular; NEC, enterocolitis necrotizante; MSC, células madre/estromales mesenquimales; hUCB-MSC, MSC derivadas de sangre de cordón umbilical humana; UCBCs, células derivadas de sangre de cordón umbilical; IV, intravenosa; IT, intratraqueal; IVT, intraventricular; IN, intranasal. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

El predominio de la vía intravenosa se asocia con su factibilidad técnica en UCI neonatal y su capacidad de distribución sistémica. En la evidencia revisada, esta ruta se empleó con mayor frecuencia, y su uso se reportó con adecuada tolerancia clínica en los protocolos incluidos. Sin embargo, se ha descrito que una fracción de las células infundidas puede quedar retenida en la microvasculatura pulmonar, lo que potencialmente limita la migración hacia otros tejidos diana. (Eggenhofer et al., 2012; Fischer et al., 2009).

La vía intratraqueal/endotraqueal, utilizada principalmente en displasia broncopulmonar, se aplicó sola o en combinación con vía intravenosa, generalmente entre los 5 y 14 días de vida. Esta estrategia ha mostrado resultados favorables en la modulación de la inflamación alveolar y el remodelado pulmonar, al permitir una acción localizada. Esta modalidad, aunque más invasiva, ha demostrado ser segura y eficaz en estudios de fase I y II, siempre bajo control ecográfico y soporte ventilatorio. (Ahn, Chang, et al., 2021; Chang et al., 2014).

A su vez, la vía intraventricular, aplicada en casos de hemorragia intraventricular severa, representa un enfoque terapéutico focalizado sobre el sistema nervioso central. Los estudios clínicos que la utilizaron reportaron disminución de la ventriculomegalia y mejoría en el drenaje del líquido cefalorraquídeo, sugiriendo un efecto neuroprotector directo. No obstante, su complejidad técnica y la limitada experiencia clínica restringen su uso rutinario. (Romantsik et al., 2023; Rowley, 2013).

La vía intranasal ha emergido como una alternativa no invasiva para la administración de terapias celulares en neonatología, en particular en el manejo de patologías neurológicas. En la evidencia analizada se describieron volúmenes de administración comprendidos entre 0,1 y 0,5 mL por fosa nasal, así como esquemas de dosificación repetida de dos a ocho veces al día, con inicio en ventanas postnatales variables según el protocolo empleado. Esta modalidad permite un acceso relativamente directo al sistema nervioso central a través de las vías olfatoria y trigeminal, evitando parcialmente el tránsito por la barrera hematoencefálica. (Hoban et al., 2024; Keller et al., 2019).

Asimismo, se reportó una adecuada tolerancia, ausencia de eventos adversos graves y un potencial efecto neuroprotector, especialmente cuando la administración se realizó en etapas tempranas del periodo postnatal. (Gallipoli et al., 2025; Keller et al., 2019; Martínez-Félix et al., 2022) No obstante, la evidencia disponible proviene mayoritariamente de estudios exploratorios y de fase temprana, con marcada heterogeneidad en los protocolos de dosificación y en la frecuencia de administración, lo que limita la comparación directa de los resultados y su extrapolación a la práctica clínica. (Gallipoli et al., 2025; Hoban et al., 2024; Keller et al., 2019).

En términos de dosificación, los esquemas abarcaron rangos amplios, aproximadamente desde 1×10^6 hasta 5×10^7 células/kg, con número de aplicaciones dependiente de la patología: en EHI se describieron hasta cuatro administraciones, mientras que en DBP predominó una aplicación intratraqueal única, y en NEC se reportaron una a dos aplicaciones; en contraste, los esquemas intranasales se

caracterizaron por administración repetida diaria. Esta heterogeneidad refleja la ausencia de consenso sobre dosis, intervalo y ventana terapéutica óptimos, lo que limita la comparabilidad entre estudios y respalda la necesidad de estandarización de protocolos. (Cotten et al., 2023; Lee Jiun, 2013).

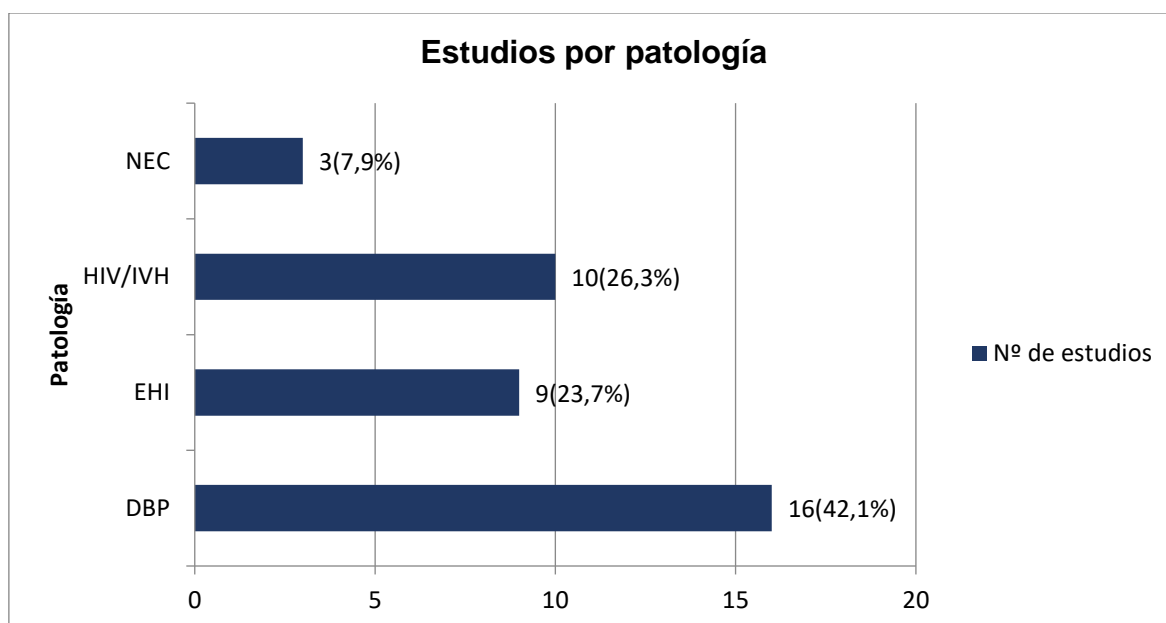
En conjunto, los hallazgos muestran una preferencia por la vía intravenosa por su uso extendido y factibilidad, reservando rutas locales como la intratraqueal y la intraventricular/intranasal cuando se buscó un efecto más dirigido según el órgano diana y el objetivo del protocolo. La consolidación de criterios uniformes para vía, frecuencia y carga celular será clave para fortalecer la comparabilidad y la aplicabilidad clínica de estas terapias en neonatología. (de Laorden et al., 2025; Goryunov et al., 2024).

La evidencia sintetizada indica una preferencia por bioproductos perinatales, principalmente células madre mesenquimales de cordón umbilical o gelatina de Wharton y, en menor medida, células mononucleares de sangre de cordón, junto con vías de administración clínicamente factibles como la intravenosa de uso transversal y la intratraqueal cuando la diana es local. (Ahn, Chang, et al., 2021; Ahn et al., 2018; Cotten et al., 2023; Xia et al., 2023) Persiste una heterogeneidad relevante en la definición y caracterización del producto, los esquemas de dosificación, las vías empleadas y la ventana terapéutica, lo que limita la comparabilidad entre estudios y exige interpretar los hallazgos ponderando la patología y el volumen de evidencia disponible.

3.2. Distribución de los estudios clínicos por patología neonatal

En el total de 38 estudios, la distribución por patología fue: DBP 16/38 (42,1%), EHI 9/38 (23,7%), HIV 10/38 (26,3%) y NEC 3/38 (7,9%). (Ilustración 4).

Ilustración 4. Distribución de los estudios clínicos por patología.



Nota: La ilustración muestra la distribución de los 38 estudios clínicos incluidos según patología neonatal. Se reportan frecuencias absolutas y porcentajes respecto del total de estudios: DBP (n = 16; 42,1%), EHI (n = 9; 23,7%), HIV/IVH (n = 10; 26,3%) y NEC (n = 3; 7,9%). Los porcentajes son descriptivos y deben interpretarse con cautela en categorías con bajo número de estudios (p. ej., NEC). Abreviaturas: DBP, displasia broncopulmonar; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; HIV/IVH, hemorragia intraventricular; NEC, enterocolitis necrotizante. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

La mayor concentración de estudios en DBP se debe a la elevada prevalencia de esta enfermedad en prematuros y a la viabilidad de emplear CMM de cordón/Wharton mediante protocolos repetibles, lo que facilita reclutamiento y diseño. (Chang et al., 2014; Paton et al., 2025; Saneh et al., 2025) En EHI, la existencia de un estándar de cuidado como la hipotermia y la disponibilidad de bancos de cordón favorecen ensayos adyuvantes con CB-MNC/CMM en ventanas terapéuticas definidas. (Ahn et al., 2018; Romantsik et al., 2023).

La HIV dispone de modelos y desenlaces neurorradiológicos estandarizados que permiten evaluar CMM por vías intraventricular e intravenosa (IVT/IV) con métricas comparables. (Romantsik et al., 2023; Rowley, 2013) En NEC, la presentación

aguda y heterogénea, la alta mortalidad y la variabilidad del manejo dificultan la estandarización y el consentimiento oportuno, reduciendo la factibilidad de ensayos; por ello, la evidencia es más limitada. (Shamsnajafabadi & Soheili, 2022; Wu et al., 2023)

Para mejorar la validez externa y la reproducibilidad, se requieren protocolos que establezcan criterios mínimos de calidad del producto celular, rangos de dosis y cronología de administración, así como reportes uniformes de desenlaces clínicos y biomarcadores por indicación. (Li et al., 2023; Saneh et al., 2025)

3.3. Perfil clínico de la población neonatal tratada

La población incluida correspondió predominantemente a recién nacidos pretérmino en los estudios orientados a displasia broncopulmonar (DBP) y hemorragia intraventricular (HIV), con predominio de muy bajo y extremadamente bajo peso al nacer y, en algunos protocolos, ventilación mecánica invasiva y criterios de oxigenación al momento de la inclusión. En enterocolitis necrotizante (NEC), los casos con datos disponibles reportaron edades gestacionales de 32 a 37 semanas y pesos de 2,0 a 3,55 kg, con soporte al ingreso descrito de manera no uniforme y con antecedente posquirúrgico en algunos registros, iniciándose la intervención tras estabilización clínica.

En encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se reclutaron principalmente recién nacidos a término o casi a término, en contexto de hipotermia terapéutica, con administración predominantemente dentro de las primeras 72 horas de vida. Debido a la heterogeneidad y a diferencias en el grado de reporte entre estudios, el perfil se resume como tendencias generales.

Tabla 3. Perfil clínico de la población neonatal incluida por patología

Patología	Edad gestacional	Peso al nacer	Soporte al ingreso	Ventana de intervención
DBP	Predominan 23–31 semanas	Predominan VLBW/ELBW, variable	VM invasiva y criterios de oxigenación solo en algunos protocolos	5–14 días en varios, pero también semanas/meses según estudio
EHI	36–41 semanas	2,4–4,4 kg	Hipotermia terapéutica reportada	≤48–72 h de vida
HIV	<28 o <33 semanas en varios	Predominan VLBW/ELBW	Manejo neurológico por imagen; cirugía en algunos casos	7–15 días frecuente; algunos esquemas prolongados
NEC	32–37 semanas	2,0–3,55 kg	Postcirugía en algunos; no uniforme	Tras estabilización, varios postquirúrgicos

Notas: La tabla resume el perfil clínico basal de la población neonatal incluida por patología, con base en la información reportada en los estudios primarios. La edad gestacional, el peso al nacer y el soporte al ingreso se presentan como tendencias generales y pueden no estar disponibles en todos los registros, debido a la heterogeneidad y a diferencias en el grado de reporte. La columna Ventana de intervención sintetiza el momento posnatal de administración observado en los estudios y puede abarcar intervenciones tempranas y tardías según el protocolo. En DBP se registraron esquemas entre 5 y 14 días y también en semanas o meses. En EHI la ventana corresponde principalmente a las primeras 72 horas de vida, en el contexto de hipotermia terapéutica. En HIV se reportaron intervenciones frecuentes entre 6 y 15 días, con algunos esquemas prolongados, y el soporte neurológico se documentó mediante evaluación por imagen, con cirugía en algunos casos. En NEC la intervención se reportó tras estabilización clínica, con varios casos posquirúrgicos y reporte no uniforme del soporte al ingreso. Abreviaturas: DBP, displasia broncopulmonar; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; HIV, hemorragia intraventricular; NEC, enterocolitis necrotizante; VLBW, *very low birth weight*; ELBW, *extremely low birth weight*; VM, ventilación mecánica. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

En la DBP, la selección prioriza prematuros extremadamente inmaduros con VLBW/ELBW porque la patología surge de una detención del desarrollo alveolo-vascular inducida por inflamación, oxígeno y ventilación temprana; intervenir en fase subaguda busca modular la inflamación persistente y reorientar la alveologénesis y la angiogénesis durante el periodo crítico de crecimiento pulmonar posnatal, cuando aún es posible atenuar la progresión hacia hipoplasia alveolar y remodelado vascular. (Cui & Fu, 2024; Dini et al., 2024).

El objetivo se orienta a atenuar inflamación crónica, estrés oxidativo y vías profibróticas para potencialmente favorecer una mejor trayectoria de crecimiento pulmonar y resultados clínicos intermedios; la evidencia clínica sugiere beneficios, aunque con datos funcionales de seguimiento aún limitados. (Ahn, Chang, et al., 2021; Chang et al., 2014).

En la EHI, la ventana terapéutica se concentra entre las 6 y 72 horas en neonatos a término o casi a término, debido a la naturaleza fase-dependiente de la lesión: una fase primaria de hipoxia-isquemia, seguida de una breve fase latente y un fallo energético secundario entre las 6 y 15 horas. (Babbo et al., 2024; Gunn & Thoresen, 2019) Actuar dentro de este intervalo busca atenuar la cascada secundaria y limitar la muerte neuronal y glial. (Gunn & Thoresen, 2019) Las metas intermedias incluyen la normalización temprana del aEEG, la disminución de la carga convulsiva y la reducción de biomarcadores de daño axonal; el objetivo final es disminuir la mortalidad y la discapacidad neurológica a los 18–24 meses. (Chock et al., 2023)

En la hemorragia intraventricular, se priorizan recién nacidos muy inmaduros debido a que la matriz germinal presenta una marcada fragilidad estructural y la autorregulación cerebrovascular es deficiente. (Ballabh, 2014; Egesa et al., 2021) El momento óptimo para la intervención se determina por el grado de HIV y por la progresión ecográfica del diámetro ventricular. (Egesa et al., 2021; El-Dib et al., 2020) Ciertos factores clínicos como la anemia aguda, el uso de inotrópicos y las coagulopatías incrementan el riesgo y determinan la necesidad de una vigilancia estrecha e intervención oportuna. (El-Dib et al., 2020; Parodi et al., 2020)

Durante la fase subaguda, que abarca desde días hasta semanas, la lisis eritrocitaria libera hemoglobina, hierro y mediadores inflamatorios, lo que activa vías profibróticas, incluida la señalización mediada por TGF- β . Este proceso promueve la gliosis y la fibrosis ependimaria, predisponiendo al desarrollo de dilatación ventricular poshemorrágica e hidrocefalia. (Holste et al., 2022; Pan et al., 2023) La intervención en este periodo tiene como objetivo atenuar la neuroinflamación y la fibrosis, estabilizar las dimensiones ventriculares, disminuir la necesidad de punciones evacuadoras repetidas, de derivación, y proteger la sustancia blanca y la conectividad motora. (El-Dib et al., 2020; Pan et al., 2023)

En la enterocolitis necrotizante, el inicio de la intervención se realiza una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica e infecciosa, durante la fase activa coexisten la activación de los receptores TLR4 en los enterocitos, disbiosis e hipoxia tisular. (Hackam & Sodhi, 2022; R. M. Patel et al., 2020) Cualquiera

intervención antes del control del shock o de la infección incrementa el riesgo de perforación intestinal y de fracaso multiorgánico. (Aurora et al., 2022; Wei et al., 2021) El soporte clínico que define la elegibilidad incluye la clasificación según el estadio de Bell, la tendencia descendente de lactato y procalcitonina, la ausencia de neumoperitoneo y la reducción o suspensión de vasopresores. (Aurora et al., 2022; Wang et al., 2023)

La intervención en la fase de resolución busca restaurar la integridad de la barrera epitelial, restablecer las uniones estrechas y reequilibrar la respuesta inmunitaria innata. (Hackam & Sodhi, 2022; R. M. Patel et al., 2020) Entre los resultados intermedios esperados se encuentran una menor duración del ayuno y de la antibioterapia, el reinicio seguro de la alimentación enteral y la disminución de la inflamación sistémica; el objetivo principal es reducir la incidencia de estenosis, prevenir el síndrome de intestino corto y optimizar el crecimiento del lactante. (E. U. Patel et al., 2020)

3.4. Resultados de eficacia clínica

La evaluación de la efectividad clínica de las terapias celulares en neonatología se estructura por patología, con enfoque en los desenlaces clínicos y funcionales de los estudios primarios. Para la DBP se consideran la necesidad de oxígeno, los parámetros y la duración del soporte ventilatorio, y los puntajes de morbilidad respiratoria. (Zhang et al., 2023) Para la EHI se incluyen las medidas del neurodesarrollo y los hallazgos de neuroimagen. (Babbo et al., 2024) En la HIV se monitoriza la progresión de la ventriculomegalia, se determina la indicación de derivación o de intervenciones relacionadas y se documentan las alteraciones estructurales concomitantes. (El-Dib et al., 2020) En la NEC se evalúa la evolución clínica y la recuperación de la función intestinal. (E. U. Patel et al., 2020)

La síntesis prioriza la dirección y consistencia del efecto en cada patología, la magnitud y persistencia temporal de las mejorías cuando están disponibles, y la coherencia fisiopatológica entre el momento de intervención y el desenlace evaluado. La interpretación se realiza exclusivamente dentro de cada indicación,

dada la heterogeneidad en las poblaciones, en las definiciones de los desenlaces y en los tiempos de seguimiento. Se priorizan los hallazgos reproducibles y se evita cualquier extrapolación entre patologías. (Chang et al., 2024)

Displasia broncopulmonar

En los estudios incluidos se describen reducciones del requerimiento de oxígeno, descenso de parámetros y/o duración del soporte ventilatorio y mejoras en puntajes funcionales respiratorios respecto de los comparadores, con consistencia en la dirección del efecto en los puntos de evaluación tempranos. (Chang et al., 2014; Zhang et al., 2023) La magnitud y la persistencia de estas diferencias presentan variabilidad entre ensayos, en varios registros los cambios favorables se mantienen hasta el alta, mientras que en otros se atenúan durante el seguimiento intermedio. (Chang et al., 2014; Zhang et al., 2023)

La lectura comparativa se ve condicionada por diferencias en población incluida, cronología de evaluación y definición de desenlaces, entre estos se encuentran los umbrales de FiO_2 , métricas ventilatorias y escalas de morbilidad, lo que limita la estimación precisa del tamaño del efecto y dificulta la síntesis cuantitativa entre protocolos. (Chang et al., 2024; Zhang et al., 2023) En conjunto, los resultados muestran señales convergentes en eficacia clínica respiratoria a corto plazo, con heterogeneidad metodológica que exige cautela al extrapolar el comportamiento del efecto más allá del periodo hospitalario inmediato. (Chang et al., 2024; Zhang et al., 2023)

Encefalopatía hipóxico-isquémica

Se registran mejoras en desempeño neurológico evidenciado con puntuaciones motoras y/o cognitivas en evaluaciones seriadas y hallazgos de neuroimagen más favorables frente a los comparadores, con concordancia en la dirección del efecto en los puntos de control tempranos. (Allouh et al., 2025; Cotten et al., 2023) La magnitud y la duración de estas diferencias presentan variabilidad entre ensayos. En algunos, las mejorías se mantienen en seguimientos posteriores, mientras que

en otros se atenúan al ampliar el horizonte temporal. (Cotten et al., 2023; Tsuji et al., 2020)

La comparabilidad entre estudios se ve limitada por diferencias en los instrumentos de evaluación empleados, como las escalas neuroconductuales y los dominios específicos, así como en los marcadores de imagen analizados y en los intervalos de seguimiento. (Allouh et al., 2025) Estas discrepancias restringen la estimación precisa del tamaño del efecto y dificultan la síntesis cuantitativa. En conjunto, la evidencia muestra señales convergentes de eficacia clínica y radiológica a corto plazo, aunque con una heterogeneidad metodológica que exige cautela al extrapolar los resultados hacia desenlaces a largo plazo. (Allouh et al., 2025; Cotten et al., 2023)

Hemorragia intraventricular

En los estudios analizados se documentan disminuciones de la ventriculomegalia y una menor progresión hacia hidrocefalia frente a los comparadores, junto con cambios estructurales favorables en la neuroimagen en los puntos de control tempranos. (Dan et al., 2025; El-Dib et al., 2020) La dirección del efecto es concordante entre los trabajos que emplearon medidas radiológicas objetivas, como los índices ventriculares, la necesidad de derivación o el drenaje, aunque la magnitud de las diferencias varía según el momento de la intervención y el grado inicial de la hemorragia. (El-Dib et al., 2020; Krahulik et al., 2025)

En los ensayos con seguimiento suficiente, se observaron tasas más bajas de intervención neuroquirúrgica o diferimiento de la misma, aunque la heterogeneidad en criterios de indicación y en los intervalos de evaluación limita la estimación precisa del tamaño del efecto. (Dan et al., 2025; El-Dib et al., 2020) La comparabilidad entre estudios se ve condicionada por diferencias en la definición de desenlaces, la periodicidad de la neuroimagen y la duración del seguimiento, lo que restringe la posibilidad de una síntesis cuantitativa directa. (El-Dib et al., 2020; Krahulik et al., 2025) En conjunto, los resultados muestran señales convergentes en eficacia estructural y de control de progresión en el corto plazo, con variabilidad

metodológica que exige cautela al proyectar estos hallazgos hacia desenlaces de largo plazo. (El-Dib et al., 2020; Krahulik et al., 2025)

Enterocolitis necrotizante

Se describen mejoras clínicas frente a los comparadores, con tendencias a recuperación de la tolerancia enteral y del tránsito intestinal, y descenso de marcadores inflamatorios cuando fueron cuantificados. (Niño et al., 2016; E. U. Patel et al., 2020) La dirección del efecto es favorable en los puntos de control tempranos; no obstante, la magnitud y la duración de las diferencias presentan variabilidad entre ensayos, condicionada por el estado clínico basal, el momento de intervención respecto al episodio agudo y la definición de desenlaces utilizada en cada protocolo. (Bethell & Hall, 2023; Niño et al., 2016)

La comparabilidad se ve limitada por el tamaño muestral reducido, la heterogeneidad en criterios de inclusión y la disparidad de métricas clínicas y laboratoriales, lo que restringe la estimación precisa del tamaño del efecto y la síntesis cuantitativa entre estudios. (Lin et al., 2008; Meng et al., 2024) En conjunto, los resultados consignados en la tabla muestran señales convergentes de mejoría clínica temprana y normalización progresiva de parámetros asociados a inflamación intestinal, con incertidumbre sobre la sostenibilidad del efecto más allá del seguimiento inmediato por las limitaciones señaladas. (Lin et al., 2008; Meng et al., 2024)

Seguridad y eventos adversos asociados

Este apartado examina de forma crítica el perfil de seguridad de las terapias celulares en población neonatal a partir de lo reportado en los estudios incluidos en la tabla de extracción. Se priorizan la tolerancia periprocedimiento y los eventos adversos (EA) registrados durante y después de la administración, con atención a reacciones relacionadas con la infusión, complicaciones infecciosas propias del entorno de cuidados intensivos, eventos respiratorios transitorios, eventos

neurológicos en indicaciones con diana central, eventos tromboembólicos, EA serios y mortalidad.

Cuando los artículos distinguen atribuibilidad al tratamiento frente a la morbilidad basal de la patología, se respeta esa clasificación. La interpretación considera duración del seguimiento y grado de detalle del reporte, que condicionan la detección de eventos poco frecuentes y la valoración de riesgos tardíos. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023) Dada la heterogeneidad entre ensayos en formato de notificación, clasificación de gravedad/relación causal e intervalos de observación, el análisis se presenta por indicación y en términos descriptivos, evitando extrapolaciones cuando la evidencia es limitada y siguiendo recomendaciones metodológicas para síntesis en revisiones sistemáticas. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021)

Panorama general del reporte de seguridad

En los estudios incluidos se describió tolerancia adecuada de las intervenciones, con eventos adversos (EA) leves y transitorios cuando fueron consignados y sin EA graves atribuibles a la terapia en los artículos que evaluaron explícitamente esta posibilidad. (Ahn et al., 2018; Paton et al., 2025) La mortalidad y otros EA serios notificados se contextualizaron dentro del riesgo basal de cada patología y, en ausencia de una relación temporal o fisiopatológica plausible, no se vincularon al tratamiento. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023).

Los EA potencialmente relacionados informados con mayor frecuencia fueron reacciones perinfusión autolimitadas, inestabilidad hemodinámica leve, variaciones discretas de saturación, fiebre, exantema, y cambios respiratorios transitorios en población pretérmino; cuando se reportaron infecciones o eventos neurológicos, los estudios los atribuyeron preferentemente al curso clínico subyacente. (Cotten et al., 2023; Paton et al., 2025) No se documentaron anafilaxia ni eventos tromboembólicos atribuidos a la intervención en los estudios que monitorizaron específicamente estos desenlaces. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023)

Tipología de eventos observados

Con base en los apartados de seguridad de los estudios incluidos, los eventos adversos (EA) fueron agrupados por dominios. En los casos en que los artículos establecieron una relación causal, se respetó la clasificación original propuesta por los autores. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021)

a) Reacciones perinfusión

Se describieron episodios leves y autolimitados durante o poco después de la administración, como oscilaciones hemodinámicas discretas, variaciones de saturación y fiebre de bajo grado; en los reportes que lo especificaron, la resolución fue espontánea o con medidas de soporte mínimo, sin secuelas inmediatas; no se documentaron anafilaxia ni cuadros de hipersensibilidad grave en los estudios que vigilaron estos desenlaces. ((Lee Jiun, 2013; Powell & Silvestri, 2019).

b) Manifestaciones respiratorias

En población pretérmino, los ensayos describieron buena tolerancia y ausencia de eventos adversos graves atribuibles; cuando se observaron variaciones clínicas durante el curso del soporte respiratorio, no se estableció relación causal con la intervención. (Ahn, Chang, et al., 2021; Chang et al., 2014)

c) Infecciones

Las infecciones notificadas durante el seguimiento fueron contextualizadas como parte de la morbilidad basal de la población crítica y, cuando se evaluó la relación causal, no se vincularon a la intervención. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023)

d) Eventos neurológicos

En la hemorragia intraventricular, las convulsiones, la progresión de ventriculomegalia y otras complicaciones neurológicas observadas durante el seguimiento fueron contextualizadas como parte del curso clínico basal y, cuando se evaluó la relación causal, no se atribuyeron a la intervención. (Chang et al., 2014; Romantsik et al., 2023)

e) Eventos tromboembólicos y anafilácticos

En los estudios que vigilan explícitamente estos desenlaces no se reportaron eventos tromboembólicos ni reacciones anafilácticas atribuibles a la intervención. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023)

f) Mortalidad y EA serios

Cuando se notificaron EA serios o mortalidad, los autores los situaron dentro del riesgo basal de la indicación y no los asociaron al tratamiento si no existía una secuencia temporal o un mecanismo fisiopatológico plausible. (Paton et al., 2025; Romantsik et al., 2023)

Tabla 4. Seguridad por indicación en los estudios clínicos neonatales

Patología	Tolerancia descrita	EA leves/transitorios reportados	EA serios atribuibles
DBP	Adecuada en los artículos que lo consignan	Variaciones hemodinámicas/oxigenación, fiebre o exantema, de curso autolimitado cuando se describen	No referidos como relacionados
EHI	Adecuada durante ventana temprana	Cambios clínicos leves periprocedimiento en algunos registros	No referidos como relacionados
HIV	Adecuada con vías IV e IVT	Sin patrón leve repetible; eventos del curso neurológico basal	No referidos como relacionados
NEC	Adecuada tras estabilización	Eventos leves poco frecuentes cuando se informan	No referidos como relacionados

Nota: La tabla resume la seguridad de las intervenciones celulares en estudios clínicos neonatales incluidos, agrupando la evidencia por patología (DBP, EHI, HIV y NEC). “Tolerancia descrita” corresponde a la valoración clínica reportada por los autores del estudio y se consignó como “adecuada” solo cuando fue explícitamente indicada en el reporte. Los eventos adversos (EA) leves/transitorios incluyen alteraciones autolimitadas temporales cuando fueron descritas. Los EA serios atribuibles se registraron únicamente si el estudio los clasificó como relacionados o posiblemente relacionados con la intervención; en ausencia de esa atribución, se consignó “no referidos como relacionados”. La síntesis es descriptiva y depende del grado de reporte de EA en los estudios primarios. Abreviaturas: EA, eventos adversos; IV, intravenoso; IVT, intraventricular; DBP, displasia broncopulmonar; EHI, encefalopatía hipóxico-isquémica; HIV, hemorragia intraventricular; NEC, enterocolitis necrotizante. Fuente: elaboración propia con base en la matriz de extracción de datos del estudio.

Los estudios incluidos muestran un perfil de tolerancia favorable a corto plazo en las cuatro patologías analizadas, sin un patrón consistente de eventos adversos (EA) graves atribuibles a la intervención cuando esta relación fue evaluada explícitamente. En la DBP y la EHI, donde la cantidad de ensayos y la

estandarización de la vigilancia clínica son relativamente mayores, la concordancia entre reportes sobre ausencia de EA graves relacionados es más frecuente, mientras que los EA leves descritos como oscilaciones hemodinámicas discretas, variaciones de saturación y febrícula fueron transitorios y se resolvieron con medidas de soporte mínimo en los artículos que lo consignaron. (Chang et al., 2014; Cotten et al., 2023)

En la HIV, la seguridad de los accesos intraventricular e intravenoso (IVT/IV) se describen como adecuados, y las complicaciones neurológicas observadas durante el seguimiento se contextualizan en la historia natural de la patología, sin atribución causal a la terapia cuando esta se evaluó. (Ahn et al., 2018; Romantsik et al., 2023) En la NEC, la evidencia es más limitada en tamaño muestral y horizonte temporal, pero los reportes disponibles mantienen la misma dirección, una buena tolerancia y ausencia de EA graves atribuibles cuando este desenlace fue vigilado. (de Laorden et al., 2025; Goryunov et al., 2024)

Tres fuentes principales de imprecisión limitan la certeza de las conclusiones sobre seguridad. En primer lugar, los estudios presentaron registros heterogéneos, muchas veces narrativas y sin una gradación estandarizada de severidad o atribuibilidad, lo que dificulta la comparación entre protocolos. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021) En segundo lugar, los seguimientos fueron generalmente cortos, reduciendo la posibilidad de detectar eventos infrecuentes o tardíos. (Akl, 2019) En tercer lugar, el tamaño muestral limitado, particularmente en la NEC y en subgrupos con HIV, reduce la capacidad para detectar eventos adversos poco frecuentes. En conjunto, la evidencia actual no muestra señales de toxicidad grave atribuible a corto plazo y solo describe eventos leves y transitorios; sin embargo, la ausencia de evidencia no implica ausencia de riesgo. (Ahn et al., 2018; Razak, Patel, et al., 2023)

Heterogeneidad y limitaciones

Se identificaron fuentes de heterogeneidad que afectan la comparabilidad de la evidencia, así como limitaciones metodológicas presentes en los estudios de terapias celulares neonatales incluidos.

Población y criterios diagnósticos

Se evidenciaron variaciones en la edad gestacional, el peso al nacer, la gravedad basal y los criterios diagnósticos según la indicación. Estas diferencias limitan la equivalencia clínica entre los grupos y dificultan la interpretación comparativa de los desenlaces, concordando con las consideraciones metodológicas respecto a la definición poblacional y de caso en revisiones de intervenciones. (Akl, 2019; Razak, Lei, et al., 2023).

Intervención: producto y régimen terapéutico

Se identificó una amplia variabilidad en el tipo de células utilizadas, así como en la fuente biológica de origen (cordón o gelatina de Wharton, sangre de cordón y membrana amniótica). También se observaron diferencias en los procesos de fabricación y caracterización, en las dosis, la frecuencia y las vías de administración (intravenosa, intratraqueal, intraventricular), además del momento de aplicación en relación con la evolución clínica. Esta falta de estandarización dificulta identificar el componente activo responsable del efecto observado y limita la posibilidad de generalizar los resultados. (Akl, 2019; Goryunov et al., 2024; Paton et al., 2025)

Desenlaces y medición

Los estudios reportaron desenlaces clínicos variados, que incluyeron medidas de soporte ventilatorio, escalas de morbilidad y evaluaciones del neurodesarrollo, además de utilizar marcadores de imagen no uniformes y periodos de seguimiento distintos. La falta de criterios comunes para medir los resultados dificulta comparar

los datos y obtener conclusiones precisas. (Akl, 2019; Paton et al., 2025; Razak, Lei, et al., 2023)

Diseño del estudio y riesgo de sesgo

Se identificaron limitaciones relacionadas con el tamaño muestral, los procesos de aleatorización, ocultamiento y cegamiento, además de pérdidas durante el seguimiento y posibles sesgos de reporte. La aplicación simultánea de cointervenciones estándar, como la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica, puede generar confusión en la interpretación de los resultados si no se controla de manera adecuada, según lo señalado en revisiones específicas por indicación. (Akl, 2019; Cotten et al., 2023; Romantsik et al., 2023)

Seguridad y seguimiento

El reporte de eventos adversos fue frecuentemente narrativo y con clasificación no estandarizada de gravedad o atribuibilidad; además, varios estudios tuvieron seguimientos breves, lo que reduce la capacidad para detectar eventos infrecuentes o tardíos. En consecuencia, la certeza sobre la seguridad a mediano y largo plazo permanece limitada pese a señales inmediatas favorables. (Paton et al., 2025; Razak, Lei, et al., 2023)

Representación por indicación y aplicabilidad

La distribución no uniforme de los estudios según la patología y su concentración en determinados entornos clínicos o centros restringen la validez externa y contribuyen a la variabilidad no explicada entre los resultados. Las revisiones específicas por indicación señalan que la limitada disponibilidad de ensayos de alta calidad en NEC reduce la capacidad estadística para identificar efectos clínicamente significativos. (Bozkaya et al., 2022; Razak, Lei, et al., 2023)

Implicaciones para la interpretación y comparación de resultados

Los estudios incluidos muestran heterogeneidad en cuanto a población, intervenciones, desenlaces y tiempos de seguimiento, lo que implica que los resultados deben ser presentados y analizados de forma separada según cada indicación clínica. Para futuras investigaciones, es recomendable estandarizar la caracterización de las intervenciones, incluyendo su origen y criterios de liberación, definir ventanas terapéuticas comparables y armonizar los desenlaces clínicos, imagenológicos y de seguridad. Estas acciones contribuirían a una comparación más precisa de los efectos y a una mayor consistencia en los datos obtenidos, en línea con las directrices del PRISMA y el Cochrane Handbook. (Akl, 2019; Page, Moher, et al., 2021)

CONCLUSIONES

- La evidencia clínica disponible sugiere una señal de beneficio temprano de las terapias celulares en neonatología, más consistente en displasia broncopulmonar. En esta indicación se describen reducciones en requerimientos de oxígeno y soporte ventilatorio, así como mejorías en desenlaces funcionales respiratorios en evaluaciones tempranas, aunque con variabilidad en la magnitud y la persistencia del efecto entre estudios.
- En encefalopatía hipóxico-isquémica y hemorragia intraventricular, se reportan mejoras tempranas principalmente en desenlaces neurológicos y hallazgos de neuroimagen o marcadores estructurales. Cuando se evaluaron, también se describieron cambios favorables en medidas neurofisiológicas. No obstante, los resultados clínicos muestran heterogeneidad metodológica y diferencias en los periodos de seguimiento, lo que exige interpretar la señal de efecto con cautela.
- En enterocolitis necrotizante, la evidencia clínica continúa siendo escasa, con tamaños muestrales reducidos y desenlaces heterogéneos. Aunque se describen tendencias de mejoría clínica temprana y recuperación funcional intestinal en algunos reportes, los datos disponibles no permiten establecer conclusiones firmes sobre desenlaces duros ni sobre la sostenibilidad del efecto a largo plazo.
- En conjunto, los estudios incluidos reportan tolerabilidad inmediata favorable, con eventos adversos leves y transitorios cuando fueron documentados, y sin un patrón consistente de eventos adversos serios atribuibles al producto celular en los artículos que evaluaron explícitamente la relación causal. Sin embargo, la certeza sobre la seguridad a mediano y largo plazo permanece limitada por el seguimiento generalmente corto y por la falta de estandarización en el reporte, la gradación de severidad y la atribuibilidad de los eventos adversos.

- La evidencia disponible se sustenta principalmente en células madre o estromales mesenquimales de origen perinatal, debido a que constituyen la categoría más frecuente en los estudios incluidos y se asocian a elevada factibilidad clínica. Las células mononucleares de sangre de cordón aportan disponibilidad para administración temprana, aunque su heterogeneidad biológica dificulta la estandarización. Las células epiteliales amnióticas representan una estrategia emergente con evidencia clínica aún incipiente.
- La vía intravenosa es la más utilizada por su operatividad y por el perfil de seguridad reportado en unidades de cuidados intensivos neonatales. La vía intratraqueal o endotraqueal se emplea sobre todo en displasia broncopulmonar por su racionalidad órgano-diana pulmonar. Las vías intraventricular e intranasal se han explorado en indicaciones neurológicas por su potencial de entrega dirigida, aunque requieren mayor experiencia técnica, monitoreo y estandarización de protocolos.
- La interpretación global de eficacia está condicionada por heterogeneidad en población, caracterización del producto, dosis, vías y ventanas terapéuticas, además de variabilidad en comparadores, desenlaces y riesgo de sesgo. En consecuencia, la confianza global en la evidencia es limitada y las conclusiones deben considerarse prudentes y específicas por indicación.
- Con base en la evidencia clínica identificada, las terapias celulares en neonatología muestran un perfil de seguridad inmediata favorable y señales de eficacia temprana, especialmente en displasia broncopulmonar; sin embargo, la solidez metodológica actual no permite recomendar su uso rutinario fuera de investigación. Su aplicación debe restringirse a ensayos clínicos controlados y a contextos con capacidad de seguimiento y farmacovigilancia a mediano y largo plazo.
- Para orientar decisiones clínicas y regulatorias, se requiere avanzar hacia ensayos fase II–III con mejores salvaguardas metodológicas, estandarización del producto celular, definición de rangos de dosis y

cronobiología de la intervención, conjuntos mínimos de desenlaces por patología con seguimiento prolongado y reportes de seguridad armonizados. La investigación multicéntrica y los registros prospectivos serán claves para estimar eficacia comparativa y definir criterios de selección de candidatos.

RECOMENDACIONES

- **Práctica clínica**

En la práctica clínica, el uso de terapias celulares en neonatología debe restringirse al contexto de ensayos clínicos aprobados por comités de ética e investigación, con un proceso de consentimiento informado reforzado y un seguimiento mínimo de 24 meses. La administración de estos productos debe realizarse únicamente en unidades de cuidados intensivos neonatales de referencia, capaces de garantizar trazabilidad completa, sistemas formales de control de calidad, farmacovigilancia activa y protocolos de neuroimagen estandarizada. Para cada patología es necesario establecer un conjunto mínimo de desenlaces, que incluya al menos mortalidad, morbilidad mayor, neurodesarrollo, función pulmonar, calidad de vida relacionada con la salud, rehospitalizaciones y eventos adversos. La seguridad inmediata y tardía debe documentarse de forma homogénea y quedar bajo la supervisión de un comité independiente de monitorización de datos y seguridad.

- **Investigación**

En el ámbito de la investigación, las prioridades deben centrarse en ensayos clínicos de fase II y III con diseños metodológicamente robustos, que incorporen aleatorización, ocultamiento adecuado de la secuencia, cegamiento de participantes e investigadores cuando sea posible y análisis por intención de tratar. Resulta esencial la estandarización del producto celular en términos de origen, identidad, viabilidad y potencia, así como de la dosis, la vía de administración y la ventana terapéutica, registrando de manera explícita cualquier desviación del protocolo. Es conveniente conformar redes multicéntricas y registros prospectivos interoperables, apoyados en biobancos perinatales, que permitan integrar biomarcadores y subestudios específicos de seguridad y biopotencia. La agenda de investigación debe abordar los vacíos de evidencia en enterocolitis

necrotizante y hemorragia intraventricular, optimizar estrategias combinadas en encefalopatía hipóxico-isquémica y comparar diferentes abordajes en displasia broncopulmonar. La transparencia científica requiere el registro previo de protocolos, la definición explícita de los planes de manejo de datos y la disponibilidad pública de los códigos analíticos utilizados.

- **Regulación y política pública**

Desde la perspectiva regulatoria, es necesario elaborar guías nacionales para terapias avanzadas que incorporen requisitos de buenas prácticas de manufactura, mecanismos de trazabilidad robustos y criterios claros para el uso compasivo. La evaluación temprana de tecnologías sanitarias, con análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario, debe integrarse en la planificación para orientar decisiones de cobertura y priorización de recursos. Asimismo, resulta fundamental fortalecer los biobancos perinatales y promover alianzas entre instituciones académicas, hospitales y sector productivo, con el objetivo de desarrollar plataformas de terapia celular seguras y sostenibles.

- **Capacidades y ética**

El fortalecimiento de las capacidades de los equipos de unidades neonatales exige programas de formación en selección de candidatos, administración segura de productos celulares y farmacovigilancia estructurada. La formación continua de los profesionales de la salud ha de incorporar contenidos de medicina regenerativa, bioética y regulación específica de terapias avanzadas. Los procesos de consentimiento informado deben ser proporcionales al nivel de riesgo, ofrecer información clara y comprensible, y asegurar una comunicación efectiva con las familias. Se debe velar por la equidad en la inclusión de participantes y favorecer la participación de padres y cuidadores en espacios de gobernanza y supervisión ética.

- **Contribución social**

En términos de impacto social, el desarrollo responsable de terapias celulares perinatales tiene el potencial de reducir la discapacidad y la morbilidad crónica en la población neonatal superviviente, con beneficios directos sobre la carga de enfermedad a largo plazo. Al mismo tiempo, proporciona bases técnicas para decisiones de cobertura que favorecen la eficiencia y el uso racional de los recursos sanitarios. Un acceso regulado, acompañado del fortalecimiento de capacidades locales, contribuye a prevenir la proliferación de prácticas no validadas y favorece una innovación biomédica orientada a la equidad y al alto valor social para los sistemas de salud y las comunidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Kim, J. H., Sung, S. I., & Park, W. S. (2017). Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics*, *185*, 49-54.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.061>
- Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Lee, M. H., Sung, S. I., Lee, B. S., Kim, K. S., Kim, A. R., & Park, W. S. (2021). Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. *Stem Cells Translational Medicine*, *10*(8), 1129–1137. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0330>
- Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Sung, S. I., & Park, W. S. (2018). Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, *7*(12), 847–856. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0219>
- Ahn, S. Y., Park, W. S., Sung, S. I., & Chang, Y. S. (2021). Mesenchymal stem cell therapy for intractable neonatal disorders. In *Pediatrics and Neonatology* (Vol. 62, pp. S16–S21). Elsevier (Singapore) Pte Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.11.007>
- Akduman, H., Dilli, D., Ergün, E., Çakmakçı, E., Çelebi, S. K., Çitli, R., & Zenciroğlu, A. (2021). Successful Mesenchymal Stem Cell Application in Supraventricular Tachycardia-Related Necrotizing Enterocolitis: A Case Report. *Fetal and Pediatric Pathology*, *40*(3), 250–255. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1693672>
- Akl, E. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. <https://www.researchgate.net/publication/336209946>

- Allana, A., Bashir, S., & Hand, I. (2025). Quality Improvement Project to Improve Adherence to Best Practices to Decrease Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Children*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/children12020176>
- Allouh, M. Z., Rizvi, S. F. A., Alamri, A., Jimoh, Y., Aouda, S., Ouda, Z. H., Hamad, M. I. K., Perez-Cruet, M., & Chaudhry, G. R. (2025). Mesenchymal stromal/stem cells from perinatal sources: biological facts, molecular biomarkers, and therapeutic promises. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 16, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04254-0>
- Alsaied, A., Islam, N., & Thalib, L. (2020). Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: A systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02231-5>
- Álvarez-Fuente, M., Moreno, L., Mitchell, J. A., Reiss, I. K., Lopez, P., Elorza, D., Duijts, L., Avila-Alvarez, A., Arruza, L., Ramirez Orellana, M., Baraldi, E., Zaramella, P., Rueda, S., Gimeno-Díaz de Atauri, Á., Guimarães, H., Rocha, G., Proença, E., Thébaud, B., & del Cerro, M. J. (2019). Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. In *Pediatric Research* (Vol. 85, Number 4, pp. 432–441). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0228-0>
- American College of Obstetricians and Gynecologists; American Academy of Pediatrics. (2014). Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Pediatrics*, 133(5), e1482–e1488. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0724>
- Arigliani, M., Spinelli, A. M., Liguoro, I., & Cogo, P. (2018). Nutrition and lung growth. In *Nutrients* (Vol. 10, Number 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10070919>

- Arnautovic, T., Sinha, S., & Laptook, A. R. (2024). Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Hypothermia Treatment. *Obstetrics and Gynecology*, *143*(1), 67–81. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005392>
- Aromataris, Edoardo., Lockwood, Craig., Porritt, Kylie., Pilla, Bianca., & Jordan, Zoe. (2024). *JBI manual for evidence synthesis*. JBI.
- Askie, L. M. (2013). Optimal oxygen saturations in preterm infants: A moving target. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 25, Number 2, pp. 188–192). <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e2c00>
- Aurora, M., Keyes, M. L., Acosta, J. G., Swartz, K., Lombay, J., Ciaramitaro, J., Rudnick, A., Kelleher, C., Hally, S., Gee, M., Madhavan, V., Roumiantsev, S., Cummings, B. M., Nelson, B. D., Lerou, P. H., & Matute, J. D. (2022). Standardizing the Evaluation and Management of Necrotizing Enterocolitis in a Level IV NICU. *Pediatrics*, *150*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056616>
- Babbo, C. C. R., Mellet, J., van Rensburg, J., Pillay, S., Horn, A. R., Nakwa, F. L., Velaphi, S. C., Kali, G. T. J., Coetzee, M., Masemola, M. Y. K., Ballot, D. E., & Pepper, M. S. (2024). Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology, current, and emerging treatments. In *World Journal of Pediatrics* (Vol. 20, Number 11, pp. 1105–1114). Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital. <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00836-9>
- Bagno, L. L., Salerno, A. G., Balkan, W., & Hare, J. M. (2022). Mechanism of Action of Mesenchymal Stem Cells (MSCs): impact of delivery method. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *22*(4), 449–463. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2016695>
- Ballabh, P. (2014). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 41, Number 1, pp. 47–67). <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>

- Bancalari, E., & Jain, D. (2019). Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*, 115(4), 384–391. <https://doi.org/10.1159/000497422>
- Bassan, H. (2009). Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 36, Number 4, pp. 737–762). <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.07.014>
- Battersby, C., Santhalingam, T., Costeloe, K., & Modi, N. (2018). Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: A systematic review. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 103, Number 2, pp. F182–F189). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880>
- Beghetti, I., Panizza, D., Lenzi, J., Gori, D., Martini, S., Corvaglia, L., & Aceti, A. (2021). Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: A network meta-analysis. In *Nutrients* (Vol. 13, Number 1, pp. 1–14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13010192>
- Bethell, G. S., & Hall, N. J. (2023). Recent advances in our understanding of NEC diagnosis, prognosis and surgical approach. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1229850>
- Bhandari, A., & Bhandari, V. (2007). Pathogenesis. In *Indian Journal of Pediatrics* (Vol. 74).
- Bhattacharjee, I., Dolinger, M. T., Singh, R., & Singh, Y. (2025). Ultrasound for the Early Detection and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Scoping Review of Emerging Evidence. *Diagnostics*, 15(15), 1852. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15151852>

- Birhanu, D., Lingaiah, B., Abdissa, B., Godie, Y., Ayehu, M., Guadie, Y., Belege, F., Moges, N., Woldemichael, M., & Tamiru, E. (2025). Effectiveness of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy outcome: umbrella review. *Intensive Care Medicine – Paediatric and Neonatal*, 3(1), 27. <https://doi.org/10.1007/s44253-025-00081-6>
- Bitar, L., Leon, R. L., Liu, Y. L., Kota, S., & Chalak, L. F. (2025). Multi-organ dysfunction across the neonatal encephalopathy spectrum. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03978-2>
- Bolisetty, S., Dhawan, A., Abdel-Latif, M., Bajuk, B., Stack, J., & Lui, K. (2014). Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*, 133(1), 55–62. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0372>
- Bozkaya, D., Okman, E., Yılmaz, Y., Ok Bozkaya, İ., & Oğuz, Ş. S. (2022). Mesenchymal stem cell transplantation in a premature infant with octreotide induced fulminant necrotizing enterocolitis. *Journal of Neonatal Nursing*, 28(2), 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2021.07.011>
- Buccheri, R. K., & Sharifi, C. (2017). Critical Appraisal Tools and Reporting Guidelines for Evidence-Based Practice. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 14(6), 463–472. <https://doi.org/10.1111/wvn.12258>
- Calisici, E., Eras, Z., Oncel, M. Y., Oğuz, S. S., Gokce, I. K., & Dilmen, U. (2015). Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 28(17), 2115–2120. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.979783>
- Canvasser, J., Patel, R. M., Pryor, E., Green, L., Hintz, S. R., Fagan, M., & Harrison, J. D. (2023). Long-term outcomes and life-impacts of necrotizing enterocolitis: A survey of survivors and parents. *Seminars in Perinatology*, 47(1). <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151696>

- Caplan, A. I. (2017). Mesenchymal stem cells: Time to change the name! *Stem Cells Translational Medicine*, 6(6), 1445–1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
- Çelik, E., Cemali, Ö., Şahin, T. Ö., Deveci, G., Biçer, N. Ç., Hirfanoğlu, İ. M., Ağagündüz, D., & Budán, F. (2024). Human Breast Milk Exosomes: Affecting Factors, Their Possible Health Outcomes, and Future Directions in Dietetics. In *Nutrients* (Vol. 16, Number 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu16203519>
- Çeri, A., Gültekin, N. D., & Keskin, D. M. (2025). Neonatal care in the twenty-first century: innovations and challenges. In *World Journal of Pediatrics* (Vol. 21, Number 7, pp. 644–651). Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital. <https://doi.org/10.1007/s12519-025-00927-1>
- Chakkarapani, E., de Vries, L. S., Ferriero, D. M., & Gunn, A. J. (2025). Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: the state of the art. In *Pediatric Research*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03986-2>
- Chalak, L. F., Adams-Huet, B., & Sant'Anna, G. (2019). A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. *Journal of Pediatrics*, 214, 217-221.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.026>
- Chang, Y. S., Ahn, S. Y., Yoo, H. S., Sung, S. I., Choi, S. J., Oh, W. II, & Park, W. S. (2014). Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial. *Journal of Pediatrics*, 164(5). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.011>
- Chang, Y. S., Yang, M., Ahn, S. Y., Sung, S. I., & Park, W. S. (2024). Improving the future of clinical trials and translation of mesenchymal stromal cell therapies for neonatal disorders. *Stem Cells Translational Medicine*, 13(10), 941–948. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae060>

- The Joanna Briggs Institute. (2017). *Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses 2*. <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>www.joannabriggs.org
- Chen, W., Lv, L., Chen, N., & Cui, E. (2023). Immunogenicity of mesenchymal stromal/stem cells. In *Scandinavian Journal of Immunology* (Vol. 97, Number 6). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/sji.13267>
- Chen, X., Chen, H., & Jiang, D. (2023). Maternal and Fetal Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Study. *International Journal of General Medicine*, 16, 537–545. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S394202>
- Chock, V. Y., Rao, A., & Van Meurs, K. P. (2023). Optimal neuromonitoring techniques in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1138062>
- Chua, F. H. Z., Ng, L. P., & Low, S. Y. Y. (2024). Neonatal Intraventricular Hemorrhage: Current Perspectives and Management Strategies. *Encyclopedia*, 4(4), 1948–1961. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia4040127>
- Cotten, C. M., Fisher, K., Malcolm, W., Gustafson, K. E., Cheatham, L., Marion, A., Greenberg, R., & Kurtzberg, J. (2023). A Pilot Phase I Trial of Allogeneic Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Stem Cells Translational Medicine*, 12(6), 355–364. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad027>

- Cotten, C. M., Murtha, A. P., Goldberg, R. N., Grotegut, C. A., Smith, P. B., Goldstein, R. F., Fisher, K. A., Gustafson, K. E., Waters-Pick, B., Swamy, G. K., Rattray, B., Tan, S., & Kurtzberg, J. (2014). Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, *164*(5). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.036>
- Cox, C. S., Notrica, D. M., Juranek, J., Miller, J. H., Triolo, F., Kosmach, S., Savitz, S. I., David Adelson, P., Pedroza, C., Olson, S. D., Scott, M. C., Kumar, A., Aertker, B. M., Caplan, H. W., Jackson, M. L., Gill, B. S., Hetz, R. A., Lavoie, M. S., & Ewing-Cobbs, L. (2024). Autologous bone marrow mononuclear cells to treat severe traumatic brain injury in children. *Brain*, *147*(5), 1914–1925. <https://doi.org/10.1093/brain/awae005>
- Cui, X., & Fu, J. (2024). Reinitiating lung development: a novel approach in the management of bronchopulmonary dysplasia. In *Respiratory Research* (Vol. 25, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02996-8>
- Da Silva, K., Kumar, P., & Choonara, Y. E. (2025). The paradigm of stem cell secretome in tissue repair and regeneration: Present and future perspectives. In *Wound Repair and Regeneration* (Vol. 33, Number 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/wrr.13251>
- Dan, A. M., Vasilescu, D. I., Dragomir, I., Vasilescu, S. L., Voicu, D., & Cîrstoiu, M. M. (2025). Cranial Ultrasonography—Standards in Diagnosis of Intraventricular Hemorrhage and Ventricular Dilatation in Premature Neonates. In *Children* (Vol. 12, Number 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/children12060768>
- Dankhara, N., Holla, I., Ramarao, S., & Kalikkot Thekkeveedu, R. (2023). Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Number 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12134207>

- Davidson, L. M., & Berkelhamer, S. K. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: Chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 6, Number 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm6010004>
- de Laorden, E. H., Rodilla, B. L., Arroyo-Hernández, M., & Iglesias, M. (2025). Advances in human amniotic placenta membrane-derived mesenchymal stromal cells (hAMSCs) for regenerative medicine: enhancing therapeutic potential with biomaterials and scaffolds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1590393>
- Di, S., Huang, Y., Qiao, W., Zhang, X., Wang, Y., Zhang, M., Fu, J., Zhao, J., & Chen, L. (2024). Advances in the isolation and characterization of milk-derived extracellular vesicles and their functions. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1512939>
- Diez, S., Bell, L. E., Moosmann, J., Weiss, C., Müller, H., & Besendörfer, M. (2022). Prediction of High Bell Stages of Necrotizing Enterocolitis Using a Mathematic Formula for Risk Determination. *Children*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/children9050604>
- Dini, G., Ceccarelli, S., & Celi, F. (2024). Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 12). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1439265>
- Diwakar, R., & Khurana, O. (2018). Cranial sonography in preterm infants with short review of literature. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 13(2), 141. https://doi.org/10.4103/jpn.jpn_60_17
- Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2012). Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Frontiers in Neurology*, NOV. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00144>

- Doyle, L. W., Mainzer, R., & Cheong, J. L. Y. (2025). Systemic Postnatal Corticosteroids, Bronchopulmonary Dysplasia, and Survival Free of Cerebral Palsy. *JAMA Pediatrics*, 179(1), 65–72. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.4575>
- Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., Kirpalani, H., Laughon, M. M., Poindexter, B. B., Duncan, A. F., Yoder, B. A., Eichenwald, E. C., DeMauro, S. B., & Jensen, E. A. (2019). The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(6), 751–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
- Egesa, W. I., Odoch, S., Odong, R. J., Nakalema, G., Asiimwe, D., Ekuk, E., Twesigemukama, S., Turyasiima, M., Lokengama, R. K., Waibi, W. M., Abdirashid, S., Kajoba, D., & Kumbakulu, P. K. (2021). Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. In *International Journal of Pediatrics (United Kingdom)* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/6622598>
- Eggenhofer, E., Benseler, V., Kroemer, A., Popp, F. C., Geissler, E. K., Schlitt, H. J., Baan, C. C., Dahlke, M. H., & Hoogduijn, M. J. (2012). Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Frontiers in Immunology*, 3(SEP). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00297>
- El-Dib, M., Limbrick, D. D., Inder, T., Whitelaw, A., Kulkarni, A. V., Warf, B., Volpe, J. J., & de Vries, L. S. (2020). Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in the Infant Born Preterm. *Journal of Pediatrics*, 226, 16-27.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.079>

- Erol, S., Tayman, C., Korkut, S., Çakir, U., Kurt, A., & Koyuncu, I. (2025). A comparative study of serum and fecal calprotectin levels in necrotizing enterocolitis. *Jornal de Pediatria*, 101(5). <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2025.101428>
- FARIDOVÁ, A. T., HEŘMAN, H., DANAČÍKOVÁ, Š., SVOBODA, J., & OTÁHAL, J. (2023). Serum Biomarkers Of Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Physiological Research*, 72, S461–S474. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935214>
- Ferriero, D. M. (2004). Neonatal Brain Injury. In *n engl j med* (Vol. 19, Number 4). www.nejm.org
- Fischer, U. M., Harting, M. T., Jimenez, F., Monzon-Posadas, W. O., Xue, H., Savitz, S. I., Laine, G. A., & Cox, C. S. (2009). Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: The pulmonary first-pass effect. *Stem Cells and Development*, 18(5), 683–691. <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0253>
- Frajewicki, A., Laštůvka, Z., Borbélyová, V., Khan, S., Jandová, K., Janišová, K., Otáhal, J., Mysliveček, J., & Riljak, V. (2020). Perinatal Hypoxic-Ischemic Damage: Review of the Current Treatment Possibilities. In *Physiological Research* (Vol. 69, Number Supplement 3, pp. S379–S401). Czech Academy of Sciences. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934595>
- Gallipoli, A., Unger, S., El Shahed, A., Fan, C. P. S., Signorile, M., Wilson, D., & Hoban, R. (2025). Outcomes after intranasal human milk therapy in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Journal of Perinatology*, 45(2), 202–207. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02147-3>
- Gao, H. X., Yi, B., Mao, B. H., Li, W. Y., Bai, X., Zhang, Y., Tang, J. M., Liu, P. Q., & Cheng, K. (2021). Efficacy of abdominal ultrasound inspection in the diagnosis and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Clinics*, 76. <https://doi.org/10.6061/CLINICS/2021/E1816>

- Garg, P. M., Shenberger, J. S., Ostrander, M., Inder, T. E., & Garg, P. P. (2025). *Gut-Brain Axis in Preterm Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis*.
- Gephart, S. M. (2012). Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: Evidence and uncertainty. *Advances in Neonatal Care*, 12(4), 232–236. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31825e20ee>
- Gephart, S. M., Gordon, P. V., Penn, A. H., Gregory, K. E., Swanson, J. R., Maheshwari, A., & Sylvester, K. (2018). Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery*, 27(1), 3–10. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002>
- Ghosh, D. (2017). “Striatal Toe Sign”: False-Positive “Extensor Plantar Response” in Dystonia. *Journal of Pediatrics*, 280–2800. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.044>
- Gilfillan, M. A., Kiladejo, A., & Bhandari, V. (2025). Current and Emerging Therapies for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Pediatric Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40272-025-00697-3>
- Glass, H. C., Bonifacio, S. L., Peloquin, S., Shimotake, T., Sehring, S., Sun, Y., Sullivan, J., Rogers, E., Barkovich, A. J., Rowitch, D., & Ferriero, D. M. (2010). Neurocritical Care for Neonates. *Neurocritical Care*, 12(3), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9324-7>
- Glass, H. C., Wood, T. R., Comstock, B. A., Numis, A. L., Bonifacio, S. L., Cornet, M. C., Gonzalez, F. F., Morell, A., Kolnik, S. E., Li, Y., Mathur, A., Mietzsch, U., Wu, T. W., Wusthoff, C. J., Thoresen, M., Heagerty, P. J., Juul, S. E., & Wu, Y. W. (2024). Predictors of Death or Severe Impairment in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA Network Open*, 7(12). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.49188>

- Gnecchi, M., Danieli, P., Malpasso, G., & Ciuffreda, M. C. (2016). Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1416, pp. 123–146). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0_7
- Gonzalez-Tamez, K., Montazeri, S., Ågren, J., Vanhatalo, S., & Hellström-Westas, L. (2025). Early outcome-prediction with an automated EEG background trend in hypothermia-treated newborns with encephalopathy. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04193-9>
- Goryunov, K., Ivanov, M., Kulikov, A., Shevtsova, Y., Burov, A., Podurovskaya, Y., Zubkov, V., Degtyarev, D., Sukhikh, G., & Silachev, D. (2024). A Review of the Use of Extracellular Vesicles in the Treatment of Neonatal Diseases: Current State and Problems with Translation to the Clinic. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25052879>
- Grogan, S., Kopcow, J., & D’Lima, D. (2022). Challenges Facing the Translation of Embryonic Stem Cell Therapy for the Treatment of Cartilage Lesions. In *Stem Cells Translational Medicine* (Vol. 11, Number 12, pp. 1186–1195). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szac078>
- Gunn, A. J., & Thoresen, M. (2019). Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 162, pp. 217–237). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2>
- Gupta, A., & Paria, A. (2016). Etiology and medical management of NEC. *Early Human Development*, 97, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.03.008>

- Hackam, D. J., & Sodhi, C. P. (2018). Toll-Like Receptor–Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. In *CMGH* (Vol. 6, Number 2, pp. 229-238.e1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
- Hackam, D. J., & Sodhi, C. P. (2022). Bench to bedside — new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 19, Number 7, pp. 468–479). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00594-x>
- Han, Y., Yang, J., Fang, J., Zhou, Y., Candi, E., Wang, J., Hua, D., Shao, C., & Shi, Y. (2022). The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00932-0>
- Hanna, M., Huang, S., Ross, M., Reyes, A., Perera, D., Surathu, A., Javornik Cregeen, S., Hagan, J., & Pammi, M. (2025). Microbiome Signatures and Inflammatory Biomarkers in Culture-Negative Neonatal Sepsis. *Applied Microbiology*, 5(3), 57. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5030057>
- Hassiotou, F., & Hartmann, P. E. (2014). At the dawn of a new discovery: The potential of breast milk stem cells. *Advances in Nutrition*, 5(6), 770–778. <https://doi.org/10.3945/an.114.006924>
- Hickey, M., Georgieff, M., & Ramel, S. (2018). Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 23, Number 6, pp. 426–432). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.005>
- Hinson, H. E., Hanley, D. F., & Ziai, W. C. (2010). Management of intraventricular hemorrhage. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 10, Number 2, pp. 73–82). <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0086-6>

- Hirschi, K. K., Li, S., & Roy, K. (2014). Induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. In *Annual Review of Biomedical Engineering* (Vol. 16, pp. 277–294). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071813-105108>
- Hoban, R., Gallipoli, A., Signorile, M., Mander, P., Gauthier-Fisher, A., Librach, C., Wilson, D., & Unger, S. (2024). Feasibility of intranasal human milk as stem cell therapy in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Journal of Perinatology*, *44*(11), 1652–1657. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01982-8>
- Holste, K. G., Xia, F., Ye, F., Keep, R. F., & Xi, G. (2022). Mechanisms of neuroinflammation in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: a review. In *Fluids and Barriers of the CNS* (Vol. 19, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12987-022-00324-0>
- Horn, A. R., Pillay, S., Velaphi, S. C., Ballot, D. E., Mellet, J., Foden, C., Van Rensburg, J., Babbo, C. C. R., Kali, G. T. J., Coetzee, M., Masemola, M. Y. K., Nakwa, F. L., & Pepper, M. S. (2025). Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic–ischaemic encephalopathy. In *World Journal of Pediatrics*. Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital. <https://doi.org/10.1007/s12519-025-00952-0>
- Huang, J., Shen, W., Wu, F., Mao, J., Liu, L., Chang, Y., Zhang, R., Ye, X., Qiu, Y., Ma, L., Cheng, R., Wu, H., Chen, D., Chen, L., Xu, P., Mei, H., Wang, S., Xu, F., Ju, R., ... Tong, X. (2024). Risk factors for severe bronchopulmonary dysplasia in a Chinese cohort of very preterm infants. *Saudi Medical Journal*, *45*(4), 369–378. <https://doi.org/10.15537/smj.2024.45.4.20230741>
- Hug, L., Liu, Y., Nie, W., Sharrow, D., You, D., Cao, B., Ma Fat, D., Ho, J., Retno Mahanani, W., Strong, K., Wang World Bank Group Emi Suzuki, H., Butler, D., Dorion, C., Gerland, P., Hertog, S., Kamiya, Y., Kantorova, V., Kyaw Lay, K., Lattes, P., ... Guillot, M. (2023). *The Demographic and Health Surveys (DHS) Program, ICF*.

- Hwang, J. S., & Rehan, V. K. (2018). Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. In *Lung* (Vol. 196, Number 2, pp. 129–138). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0084-z>
- Ishiyama, A., Jang, H.-S., Dintaman, J. M., Duess, J. W., Tragesser, C., & Sodhi, C. P. (2025). Necrotizing Enterocolitis: A Comprehensive Review on Toll-like Receptor 4-Mediated Pathophysiology, Clinical, and Therapeutic Insights. *Biomedicines*, *13*(9), 2288. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092288>
- J, A., S, S., P, W., S, W., P, B., & K, M. (2024). Quality improvement and outcomes for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: obstetrics and neonatal perspectives. *Seminars in Perinatology*, *48*(3). <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2024.151904>
- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2013, Number 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
- Jensen, E. A., & Schmidt, B. (2014). Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, *100*(3), 145–157. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
- Jirillo, E., Topi, S., Charitos, I. A., Santacroce, L., Gaxhja, E., & Colella, M. (2024). Gut Microbiota and Immune System in Necrotizing Enterocolitis and Related Sepsis. In *Gastrointestinal Disorders* (Vol. 6, Number 2, pp. 431–445). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/gidisord6020029>
- Jobe, A. H. (2011). The new bronchopulmonary dysplasia. In *Current Opinion in Pediatrics* (Vol. 23, Number 2, pp. 167–172). <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423e6b>

- Kalaszczynska, I., & Ferdyn, K. (2015). Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: Future of regenerative medicine? Recent findings and clinical significance. In *BioMed Research International* (Vol. 2015). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2015/430847>
- Keller, T., Körber, F., Oberthuer, A., Schafmeyer, L., Mehler, K., Kuhr, K., & Kribs, A. (2019). Intranasal breast milk for premature infants with severe intraventricular hemorrhage—an observation. *European Journal of Pediatrics*, *178*(2), 199–206. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3279-7>
- Kersin, S. G., & Özek, E. (2021). Breast milk stem cells: Are they magic bullets in neonatology? In *Turkish Archives of Pediatrics* (Vol. 56, Number 3, pp. 187–191). <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2021.21006>
- Klinke, M., Chaaban, H., & Boettcher, M. (2023). The role of neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1121193>
- Krahulik, D., Wita, M., Volkova, V., Halek, J., Krahulik, J., & Blazek, F. (2025). Surgical management of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants – single center experience. *Frontiers in Pediatrics*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1610697>
- Kwok, T. C., Poulter, C., Algarni, S., Szatkowski, L., & Sharkey, D. (2023). Respiratory management and outcomes in high-risk preterm infants with development of a population outcome dashboard. *Thorax*, *78*(12), 1215–1222. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220174>
- Lee Jiun. (2013). Autologous umbilical cord blood cells for newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cell Organ Transplantation*, *1*(1).

- Legge, N., Lutz, T., Wocadlo, C., & Rieger, I. (2022). Long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants with intraventricular haemorrhage. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 58(10), 1797–1802. <https://doi.org/10.1111/jpc.16108>
- Lehnerer, V., Roidl, A., Romantsik, O., Guzman, R., Wellmann, S., & Bruschetti, M. (2024). Mesenchymal stem cell therapy in perinatal arterial ischemic stroke: systematic review of preclinical studies. In *Pediatric Research* (Vol. 95, Number 1, pp. 18–33). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02208-3>
- Leijser, L. M., & de Vries, L. S. (2019). Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 162, pp. 173–199). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4>
- Li, J., Wu, Z., Zhao, L., Liu, Y., Su, Y., Gong, X., Liu, F., & Zhang, L. (2023). The heterogeneity of mesenchymal stem cells: an important issue to be addressed in cell therapy. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 14, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03587-y>
- Li, Y., Ye, R. J., Yang, S. Q., Yu, H., Yu, B. Q., Feng, J., & Yuan, Q. (2025). Global, regional, and national burden of neonatal disorders and subtypes attributable to air pollution from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 44(1). <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00906-2>
- Limperopoulos, C., Gauvreau, K. K., O’Leary, H., Moore, M., Bassan, H., Eichenwald, E. C., Soul, J. S., Ringer, S. A., Di Salvo, D. N., & Du Plessis, A. J. (2008). Cerebral hemodynamic changes during intensive care of preterm infants. *Pediatrics*, 122(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0768>

- Lin, P. W., Nasr, T. R., & Stoll, B. J. (2008). Necrotizing Enterocolitis: Recent Scientific Advances in Pathophysiology and Prevention. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 32, Number 2, pp. 70–82). <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.01.004>
- Lok, J., Leung, W., Murphy, S., Butler, W., Noviski, N., & Lo, E. H. (2011). Intracranial hemorrhage: Mechanisms of secondary brain injury. *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, (111), 63–69. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0693-8_11
- Mabotuwana, N. S., Rech, L., Lim, J., Hardy, S. A., Murtha, L. A., Rainer, P. P., & Boyle, A. J. (2022). Paracrine Factors Released by Stem Cells of Mesenchymal Origin and their Effects in Cardiovascular Disease: A Systematic Review of Pre-clinical Studies. In *Stem Cell Reviews and Reports* (Vol. 18, Number 8, pp. 2606–2628). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10429-6>
- Maheshwari, A., Singh, R., Mishra, V., Cuna, A., Schwartz, D. M., & Chan, S. (2022). Imaging for Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn*, 1(1), 182–189. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0002>
- Malhotra, A., Thebaud, B., Paton, M. C. B., Fleiss, B., Papagianis, P., Baker, E., Bennet, L., Yawno, T., Elwood, N., Campbell, B., Chand, K., Zhou, L., Penny, T., Nguyen, T., Pepe, S., Gunn, A. J., & McDonald, C. A. (2023). Advances in neonatal cell therapies: Proceedings of the First Neonatal Cell Therapies Symposium (2022). In *Pediatric Research* (Vol. 94, Number 5, pp. 1631–1638). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02707-x>
- Malhotra, A., Zhou, L., Novak, I., McDonald, C., Miller, S., & Jenkin, G. (2020). Autologous Umbilical Cord Blood-Derived Cell Administration in Extreme Preterm Infants: CORD-SAFE Study. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(S1), S10–S10. <https://doi.org/10.1002/sctm.12814>

- Martinello, K., Hart, A. R., Yap, S., Mitra, S., & Robertson, N. J. (2017). Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. In *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (Vol. 102, Number 4, pp. F346–F358). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309639>
- Martínez-Félix, N. S., Núñez-Martínez, L., Moreno-Gómez, R., Cabanillas-Ayón, M., García-Zamora, A., Leal-Leon, E. A., & Verdugo-Montes, A. M. (2022). Hemorragia intraventricular grado IV, manejada con leche materna intranasal: reporte de caso. *REVMEDUAS*, 12. <https://doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.se.005>
- Massaro, A. N., Wu, Y. W., Bammler, T. K., Comstock, B., Mathur, A., McKinstry, R. C., Chang, T., Mayock, D. E., Mulkey, S. B., Van Meurs, K., & Juul, S. (2018). Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, 194, 67-75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
- McLean, G., Malhotra, A., Lombardo, P., & Schneider, M. (2021). Cranial Ultrasound Screening Protocols for Very Preterm Infants. In *Ultrasound in Medicine and Biology* (Vol. 47, Number 7, pp. 1645–1656). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.006>
- Mello, D. B., Mesquita, F. C. P., Silva dos Santos, D., Asensi, K. D., Dias, M. L., Campos de Carvalho, A. C., Goldenberg, R. C. dos S., & Kasai-Brunswick, T. H. (2024). Mesenchymal Stromal Cell-Based Products: Challenges and Clinical Therapeutic Options. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25116063>

- Meng, W., Wang, Q., Xu, Q., Gao, H., Zhou, Y., & Shao, W. (2024). Biomarkers in the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Pilot Study. *International Journal of General Medicine, Volume 17*, 1017–1023. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s446378>
- Mietzsch, U., Kolnik, S. E., Wood, T. R., Natarajan, N., Gonzalez, F. F., Glass, H., Mayock, D. E., Bonifacio, S. L., Van Meurs, K., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., Wu, T. W., Wu, Y. W., Juul, S. E., Ahmad, K. A., Baserga, M., Bendel-Stenzel, E., Benninger, K. L., Chalak, L., ... Yanowitz, T. (2024). Evolution of the Sarnat exam and association with 2-year outcomes in infants with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy: a secondary analysis of the HEAL Trial. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition, 109*(3), 308–316. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326102>
- Mintoft, A., Robertson, N. J., Vallatos, A., Vallatos, A., & Robertson, N. J. (2024). Mesenchymal Stromal Cell therapy for Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Future directions for combination therapy with hypothermia and/or melatonin. *Seminars in Perinatology, 48*(5). <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2024.151929>
- Molloy, E. J., Branagan, A., Hurley, T., Quirke, F., Devane, D., Taneri, P. E., El-Dib, M., Bloomfield, F. H., Maeso, B., Pilon, B., Bonifacio, S. L., Wusthoff, C. J., Chalak, L., Bearer, C., Murray, D. M., Badawi, N., Campbell, S., Mulkey, S., Gressens, P., ... Nelson, K. B. (2023). Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification. In *Pediatric Research* (Vol. 94, Number 6, pp. 1860–1863). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02775-z>
- Morales, M. M., Montaldo, P., Ivain, P., Pant, S., Kumar, V., Krishnan, V., Shankaran, S., & Thayyil, S. (2021). Association of Total Sarnat Score with brain injury and neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition, 106*(6), F669–F672. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321164>

- Mourani, P. M., & Abman, S. H. (2015). Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 42, Number 4, pp. 839–855). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.010>
- Nagiub, M., Lee, S., & Guglani, L. (2015). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: Systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment. *Echocardiography*, 32(5), 819–833. <https://doi.org/10.1111/echo.12738>
- Nayak, N., & Sankhla, S. (2021). Management of Posthemorrhagic Hydrocephalus. In *Neurology India* (Vol. 69, Number 8, pp. S309–S315). Wolters Kluwer Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.332257>
- Nelson, K. B., Bingham, P., Edwards, E. M., Horbar, J. D., Kenny, M. J., Inder, T., Pfister, R. H., Raju, T., & Soll, R. F. (2012). Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*, 130(5), 878–886. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0714>
- Nguyen, T., Purcell, E., Smith, M. J., Penny, T. R., Paton, M. C. B., Zhou, L., Jenkin, G., Miller, S. L., McDonald, C. A., & Malhotra, A. (2023). Umbilical Cord Blood-Derived Cell Therapy for Perinatal Brain Injury: A Systematic Review & Meta-Analysis of Preclinical Studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054351>
- Nichols, J., & Smith, A. (2009). Naive and Primed Pluripotent States. In *Cell Stem Cell* (Vol. 4, Number 6, pp. 487–492). <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.015>

- Niño, D. F., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2016). Necrotizing enterocolitis: New insights into pathogenesis and mechanisms. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 13, Number 10, pp. 590–600). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>
- Noronha Nc, N. D. C., Mizukami, A., Caliári-Oliveira, C., Cominal, J. G., Rocha, J. L. M., Covas, D. T., Swiech, K., & Malmegrim, K. C. R. (2019). Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 10, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1224-y>
- Nuthakki, S., Ahmad, K., Johnson, G., & Cuevas Guaman, M. (2023). Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care. *Journal of Clinical Medicine*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/jcm12113864>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., Mcdonald, S., ... Mckenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

- Pammi, M., Cope, J., Tarr, P. I., Warner, B. B., Morrow, A. L., Mai, V., Gregory, K. E., Simon Kroll, J., McMurtry, V., Ferris, M. J., Engstrand, L., Lilja, H. E., Hollister, E. B., Versalovic, J., & Neu, J. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>
- Pan, S., Hale, A. T., Lemieux, M. E., Raval, D. K., Garton, T. P., Sadler, B., Mahaney, K. B., & Strahle, J. M. (2023). Iron homeostasis and post-hemorrhagic hydrocephalus: a review. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1287559>
- Panigrahy, A., Wisnowski, J. L., Furtado, A., Lepore, N., Paquette, L., & Bluml, S. (2012). Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: Toward developing the preterm connectome. *Pediatric Radiology*, 42(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2239-4>
- Papile Lu-Ann. (1978). *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm.*
- Parikh, P., & Juul, S. E. (2019). Neuroprotection Strategies in Preterm Encephalopathy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2019.08.008>
- Park, Y. S. (2023). Perspectives: Understanding the Pathophysiology of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants and Considering of the Future Direction for Treatment. In *Journal of Korean Neurosurgical Society* (Vol. 66, Number 3, pp. 298–307). Korean Neurosurgical Society. <https://doi.org/10.3340/jkns.2023.0020>

- Parodi, A., Govaert, P., Horsch, S., Bravo, M. C., Ramenghi, L. A., Agut, T., Alarcon, A., Arena, R., Bartocci, M., Bravo, M., Cabañas, F., Carreras, N., Claris, O., Dudink, J., Fumagalli, M., Govaert, P., Horsch, S., Parodi, A., Pellicer, A., ... Valverde, E. (2020). Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. In *Pediatric Research* (Vol. 87, pp. 13–24). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0780-2>
- Patel, A. L., & Kim, J. H. (2017). Human milk and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*. <https://doi.org/10.3390/nu>
- Patel, E. U., Wilson, D. A., Brennan, E. A., Leshner, A. P., & Ryan, R. M. (2020). Earlier re-initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis decreases recurrence or stricture: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 40(11), 1679–1687. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0722-1>
- Patel, R. M., Ferguson, J., McElroy, S. J., Khashu, M., & Caplan, M. S. (2020). Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. In *Pediatric Research* (Vol. 88, pp. 10–15). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>
- Paton, M. C. B., Benders, M., Blatch-Williams, R., Dallimore, E., Edwards, A., Elwood, N., Facer, K., Finch-Edmondson, M., Garrity, N., Gordon, A., Hunt, R. W., Jenkin, G., McDonald, C. A., Moore, J., Nold, M. F., Novak, I., Popat, H., Salomon, C., Sato, Y., ... Malhotra, A. (2025). Updates on neonatal cell and novel therapeutics: Proceedings of the Second Neonatal Cell Therapies Symposium (2024). In *Pediatric Research*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03856-x>
- Piccolo, B., Marchignoli, M., & Pisani, F. (2022). Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality. *Acta Biomedica*, 93(2). <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11187>

- Pimenta, S., Pissarra, S., Soares, P., Azevedo, I., & Pereira-Nunes, J. (2025). Serum biomarkers in the early detection of necrotizing enterocolitis: A systematic review. In *Journal of Perinatal Medicine*. Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/jpm-2025-0180>
- Poliwoda, S., Noor, N., Downs, E., Schaaf, A., Cantwell, A., Ganti, L., Kaye, A. D., Mosel, L. I., Carroll, C. B., Viswanath, O., & Urits, I. (2022). Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthopedic Reviews*, *14*(3). <https://doi.org/10.52965/001C.37498>
- Powell, S. B., & Silvestri, J. M. (2019). Safety of Intratracheal Administration of Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Journal of Pediatrics*, *210*, 209-213.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.029>
- Ranjan, A. K., & Gulati, A. (2023). Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Number 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12206653>
- Razak, A., Lei, D., McDonald, C. A., Hunt, R. W., Miller, S. L., & Malhotra, A. (2023). Allogeneic Cell Therapy Applications in Neonates: A Systematic Review. In *Stem Cells Translational Medicine* (Vol. 12, Number 10, pp. 651–664). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad048>
- Razak, A., Patel, W., Durrani, N. U. R., & Pullattayil, A. K. (2023). Interventions to Reduce Severe Brain Injury Risk in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, *6*(4), E237473. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7473>

- Robinson, J. R., Rellinger, E. J., Hatch, L. D., Weitkamp, J. H., Speck, K. E., Danko, M., & Blakely, M. L. (2017). Surgical necrotizing enterocolitis. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 41, Number 1, pp. 70–79). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.020>
- Romantsik, O., Moreira, A., Thébaud, B., Ádén, U., Ley, D., & Bruschetti, M. (2023). Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of intraventricular haemorrhage and encephalopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013201.pub3>
- Rowley, H. A. (2013). The alphabet of imaging in acute stroke does it spell improved selection and outcome? *Stroke*, 44(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA>
- Ryu, J. H., Shin, S. H., Shin, B. S., Kim, E. K., & Kim, H. S. (2025). Adverse neurodevelopment after multiple sepsis and/or necrotizing enterocolitis in preterm infants: revisiting single-episode paradigm. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04102-0>
- Sabir, H. (2025). Neuroprotective therapies for neonatal hypoxic-ischemic brain injury – a contemporary update. In *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152128>
- Sami, A. S., Frazer, L. C., Miller, C. M., Singh, D. K., Clodfelter, L. G., Orgel, K. A., & Good, M. (2023). The role of human milk nutrients in preventing necrotizing enterocolitis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1188050>
- Saneh, H., Wanczyk, H., Walker, J., & Finck, C. (2025). Stem cell-derived extracellular vesicles: a potential intervention for Bronchopulmonary Dysplasia. In *Pediatric Research* (Vol. 97, Number 2, pp. 497–509). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03471-2>

- Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., Fajardo, C., Leijser, L. M., Wusthoff, C., & Mohammad, K. (2020). Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatric Neurology*, *113*, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014>
- Schalich, K. M., Buendia, M. A., Kaur, H., Choksi, Y. A., Washington, M. K., Codreanu, G. S., Sherrod, S. D., McLean, J. A., Peek, R. M., Acra, S. A., Townsend, S. D., & Yan, F. (2024). A human milk oligosaccharide prevents intestinal inflammation in adulthood via modulating gut microbial metabolism. *MBio*, *15*(4). <https://doi.org/10.1128/mbio.00298-24>
- Serrenho, I., Rosado, M., Dinis, A., Cardoso, C. M., Grãos, M., Manadas, B., & Baltazar, G. (2021). Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review of preclinical studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Number 6, pp. 1–29). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22063142>
- Shamsnajafabadi, H., & Soheili, Z. S. (2022). Amniotic fluid characteristics and its application in stem cell therapy: A review. In *International Journal of Reproductive BioMedicine* (Vol. 20, Number 8, pp. 627–642). Research and Clinical Center for Infertility. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i8.11752>
- Siffel, C., Kistler, K. D., & Sarda, S. P. (2021). Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: A systematic literature review. In *Journal of Perinatal Medicine* (Vol. 49, Number 9, pp. 1017–1026). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0331>
- Solana, C., Balanian, N., Machado, S., Binda, V., Kuperman, S., Gamba, C., & Roca, V. (2025). Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic-ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study. *Archivos Argentinos de Pediatría*, *123*(1). <https://doi.org/10.5546/aap.2024-10366.eng>

- Song, D., Narasimhan, S. R., Huang, A., & Jegatheesan, P. (2023). Increased newborn NICU admission for evaluation of hypoxic-ischemic encephalopathy during COVID-19 pandemic in a public hospital. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1206137>
- Irving L. Weissman. (2000). *Stem Cells: Units of Development, Review Units of Regeneration, and Units in Evolution*.
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*, 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Stoll, B. J. (1994). Epidemiology of necrotizing enterocolitis. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 21, Number 2, pp. 205–218). W.B. Saunders. [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(18\)30341-5](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(18)30341-5)
- Su, Y. J., Liu, W., Xing, R. R., Yu, Z. Bin, Peng, Y. M., & Luo, W. X. (2024). Prevalence and risk factors associated with birth asphyxia among neonates delivered in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05316-7>

- Su, Y., Xu, R. H., Guo, L. Y., Chen, X. Q., Han, W. X., Ma, J. J., Liang, J. J., Hao, L., & Ren, C. J. (2023). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 10). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1079894>
- Sunny, A. K., Paudel, P., Tiwari, J., Bagale, B. B., Kukka, A., Hong, Z., Ewald, U., Berkelhamer, S., & Ashish KC. (2021). A multicenter study of incidence, risk factors and outcomes of babies with birth asphyxia in Nepal. *BMC Pediatrics*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02858-y>
- Tann, C. J., Nakakeeto, M., Willey, B. A., Sewegaba, M., Webb, E. L., Oke, I., Mutuza, E. D., Peebles, D., Musoke, M., Harris, K. A., Sebire, N. J., Klein, N., Kurinczuk, J. J., Elliott, A. M., & Robertson, N. J. (2018). Perinatal risk factors for neonatal encephalopathy: an unmatched case-control study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, *103*(3), F250–F256. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312744>
- Tatum, P. M., Harmon, C. M., Lorenz, R. G., & Dimmitt, R. A. (2010). Toll-like receptor 4 is protective against neonatal murine ischemia-reperfusion intestinal injury. *Journal of Pediatric Surgery*, *45*(6), 1246–1255. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.093>
- Thai, J. D., & Gregory, K. E. (2020). Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life. In *Nutrients* (Vol. 12, Number 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12020581>
- Thébaud, B., & Abman, S. H. (2007). Bronchopulmonary dysplasia: Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 175, Number 10, pp. 978–985). <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1660PP>

- Thébaud, B., Goss, K. N., Laughon, M., Whitsett, J. A., Abman, S. H., Steinhorn, R. H., Aschner, J. L., Davis, P. G., McGrath-Morrow, S. A., Soll, R. F., & Jobe, A. H. (2019). Bronchopulmonary dysplasia. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 5, Number 1). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>
- Tr eluyer, L., Chevallier, M., Jarreau, P.-H., Baud, O., erie Benhammou, V., Gire, C., Marchand-Martin, L., ephane Marret, S., eronique Pierrat, V., Ancel, P.-Y., & eloïse Torchin, H. (2023). *Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Children: Mortality and Neurodevelopment at Age 5*.
- Tsuji, M., Mukai, T., Sato, Y., Azuma, Y., Yamamoto, S., Cayetanot, F., Bodineau, L., Onoda, A., Nagamura-Inoue, T., & Coq, J. O. (2023). Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cell therapy to prevent the development of neurodevelopmental disorders related to low birth weight. *Scientific Reports*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30817-3>
- Tsuji, M., Sawada, M., Watabe, S., Sano, H., Kanai, M., Tanaka, E., Ohnishi, S., Sato, Y., Sobajima, H., Hamazaki, T., Mori, R., Oka, A., Ichiba, H., Hayakawa, M., Kusuda, S., Tamura, M., Nabetani, M., & Shintaku, H. (2020). Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61311-9>
- Underwood, M. A., Umberger, E., & Patel, R. M. (2020). Safety and efficacy of probiotic administration to preterm infants: ten common questions. *Pediatric Research*, *88*, 48–55. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1080-6>
- Vandivier, R. W., & Tuder, R. M. (2006). Vas-cular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, *290*, 209–221. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00185.2005.-Vascular>

- Volpe, J. J. (1997). *Brain injury in the premature infant—from pathogenesis to prevention*.
- Wada, K., Takeuchi, A., Katayama, Y., Ohkawa, N., Kantake, M., Fujioka, K., Nishikubo, T., Yamamoto, Y., Yamada, Y., Yoshimoto, S., Sumi, K., Ioroi, T., Mure, T., Wada, N., Nakano, Y., Takasao, N., Tada, K., Yamamoto, T., Hirai, H., ... Kusuda, S. (2025a). Combined treatment with mesenchymal stem cells and therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a phase 1/2 randomized trial. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98504-z>
- Wada, K., Takeuchi, A., Katayama, Y., Ohkawa, N., Kantake, M., Fujioka, K., Nishikubo, T., Yamamoto, Y., Yamada, Y., Yoshimoto, S., Sumi, K., Ioroi, T., Mure, T., Wada, N., Nakano, Y., Takasao, N., Tada, K., Yamamoto, T., Hirai, H., ... Kusuda, S. (2025b). Combined treatment with mesenchymal stem cells and therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a phase 1/2 randomized trial. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98504-z>
- Wang, Q., Jin, K., Su, X., & Liu, J. (2023). Predictive value of serum markers in the operation evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis. *Translational Pediatrics*, 12(5), 897–906. <https://doi.org/10.21037/tp-23-56>
- Wei, Y., Zhu, Y., Luo, X., Chen, L., & Hu, X. (2021). Case Report: Is Pneumoperitoneum the Only Indication for Surgery in Necrotizing Enterocolitis? *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.714540>
- Wilson, A. J., Brown, N., Rand, E., & Genever, P. G. (2023). Attitudes Towards Standardization of Mesenchymal Stromal Cells—A Qualitative Exploration of Expert Views. *Stem Cells Translational Medicine*, 12(11), 745–757. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad056>

- Wisnowski, J. L., Wintermark, P., Bonifacio, S. L., Smyser, C. D., Barkovich, A. J., Edwards, A. D., de Vries, L. S., Inder, T. E., & Chau, V. (2021). Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 26(5). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101304>
- Witkowska-Zimny, M., & Wrobel, E. (2011). Perinatal sources of mesenchymal stem cells: Wharton's jelly, amnion and chorion. In *Cellular and Molecular Biology Letters* (Vol. 16, Number 3, pp. 493–514). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.2478/s11658-011-0019-7>
- Wu, S., Benny, M., Duara, J., Williams, K., Tan, A., Schmidt, A., & Young, K. C. (2023). Extracellular vesicles: pathogenic messengers and potential therapy for neonatal lung diseases. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1205882>
- Xi, Y., Yue, G., Gao, S., Ju, R., & Wang, Y. (2022). Human umbilical cord blood mononuclear cells transplantation for perinatal brain injury. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 13, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03153-y>
- Xia, Y., Lang, T., Niu, Y., Wu, X., Zhou, O., Dai, J., Bao, L., Yang, K., Zou, L., Fu, Z., & Geng, G. (2023). Phase I trial of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of severe bronchopulmonary dysplasia. *Genes and Diseases*, 10(2), 521–530. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.001>
- Yeh, P., Emary, K., & Impey, L. (2012). The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(7), 824–831. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x>

- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 10, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- Zappulli, V., Pagh Friis, K., Fitzpatrick, Z., Maguire, C. A., & Breakefield, X. O. (2016). Extracellular vesicles and intercellular communication within the nervous system. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 126, Number 4, pp. 1198–1207). American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI81134>
- Zhang, S., Mulder, C., Riddle, S., Song, R., & Yue, D. (2023). Mesenchymal stromal/stem cells and bronchopulmonary dysplasia. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1247339>
- Zhou, L., Razak, A., McDonald, C. A., Yawno, T., McHugh, D. T., Whiteley, G., Connelly, K., Sackett, V., Miller, S. L., Jenkin, G., Novak, I., Hunt, R. W., & Malhotra, A. (2025). Early Neurodevelopment of Extremely Preterm Infants Administered Autologous Cord Blood Cell Therapy: Secondary Analysis of a Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 8(7), e2521158. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.21158>
- Zhou, Y., Wang, Q., Mark Evers, B., & Chung, D. H. (2006). Oxidative stress-induced intestinal epithelial cell apoptosis is mediated by p38 MAPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 350(4), 860–865. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.103>

ANEXOS

Anexo A.

Tabla de extracción de datos

La información de cada estudio se registró en una tabla de extracción de datos en formato Excel. Dado su tamaño, la tabla completa se presenta como material complementario (Anexo A electrónico) y no se incluye íntegramente en el cuerpo del documento.

Anexo B.

Tabla 5. Riesgo de sesgo (RoB 2) por dominios en ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Autor (año)	Patología	Desenlace principal	D1	D2	D3	D4	D5	Juicio global
Ahn SY et al. (2021)	DBP	Muerte/DBP a 36 semanas	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Wada et al. (2025)	EHI	Desarrollo (KSPD) a 18 meses	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Cotten CM et al. (2023)	EHI	Bayley-III a 12 meses	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones
Kurtzberg et al. (2018)	EHI	Neurodesarrollo a 12 meses, Bayley-III	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones

Nota: El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos fue evaluado mediante la herramienta RoB 2 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*), considerando cada desenlace de forma individual. Los dominios evaluados incluyeron: D1, proceso de aleatorización; D2, desviaciones de la intervención; D3, datos faltantes; D4, medición del desenlace; y D5, selección del reporte. El juicio global se clasificó como bajo cuando todos los dominios presentaron bajo riesgo de sesgo; algunas preocupaciones cuando al menos un dominio generó incertidumbre por información insuficiente o posibles desviaciones, sin evidencia de sesgo claramente importante; y alto cuando uno o más dominios indicaron un riesgo importante de sesgo con potencial impacto sustancial sobre la validez del desenlace. La evaluación fue realizada por dos revisores de forma independiente, con resolución de discrepancias por consenso. Abreviaturas: RoB 2, *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*; EHI, encefalopatía hipóxica-isquémica; DBP, displasia broncopulmonar; Bayley-III, *Bayley Scales of Infant Development*, tercera edición; KSPD, *Kyoto Scale of Psychological Development*. Fuente: modificado a partir de Sterne et al. (2019).

Anexo C.-

Tabla 6. Riesgo de sesgo (ROBINS-I) por dominios en estudios no aleatorizados comparativos incluidos

Autor (año)	Patología	Desenlace principal	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Juicio global
Won 2017	DBP	Seguridad y respiratorios	Serio	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio
María 2019	DBP	Seguridad y eficacia exploratoria	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico
Yun 2014	DBP	Seguridad y eficacia exploratoria	Serio	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Serio
Alessia 2025	HIV	Neurodesarrollo	Serio	Moderado	Serio	Bajo	Sin información	Bajo	Moderado	Serio
Lee 2018	HIV	cUS al alta / PHH	Serio	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Serio

Nota: El riesgo de sesgo de los estudios no aleatorizados comparativos incluidos fue evaluado mediante la herramienta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*). Los dominios evaluados incluyeron: D1, confusión; D2, selección de los participantes; D3, clasificación de la intervención; D4, desviaciones de la intervención; D5, datos faltantes; D6, medición del desenlace; y D7, selección del reporte. El juicio global fue bajo si todos los dominios tuvieron bajo riesgo; moderado si hubo limitaciones en ≥ 1 dominio con baja probabilidad de cambiar la estimación del efecto; serio si ≥ 1 dominio presentó limitaciones relevantes con posible impacto importante en la validez; crítico si el sesgo hizo poco fiable la estimación; y sin información cuando los datos no permitieron juzgar el riesgo en el dominio correspondiente. Abreviaturas: ROBINS-I, *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*; DBP, displasia broncopulmonar; HIV, hemorragia intraventricular; cUS, ecografía craneal o transfontanelar; PHH, hidrocefalia poshemorrágica. Fuente: modificado a partir de Sterne et al. (2016).

Anexo D.

Tabla 7. Lista de verificación JBI (series de casos) en estudios no comparativos

Autor	Año	Diseño del estudio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Apreciación global
del Cerro Marín et al.	2024	Ensayo clínico fase 1, abierto, de un solo brazo, multicéntrico.	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Chang et al.	2014	fase I, abierto, un solo brazo, centro único, con comparador histórico caso-apareado; escalada de dosis.	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información
Malhotra et al.	2020	Cohorte de seguimiento de ensayo fase I (abierto, sin control)	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información
Nguyen et al.	2020	Serie de casos prospectiva (preliminar)	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Powell et al.	2019	Ensayo fase I, abierto, escalada de dosis, sin control	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Álvarez-Fuente M et al.	2018	Serie de casos (2 lactantes)	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Cotten CM et al.	2023	Fase I piloto, abierto; aleatorizado a 1 vs 2 dosis; sin control	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información
Tsuji et al	2020	Estudio piloto, multicéntrico, abierto, fase I, de un solo brazo	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Ahn et al.	2018	Ensayo clínico fase I, abierto, de un solo brazo, unicéntrico, con escalada de dosis	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información
Keller et al.	2019	Estudio retrospectivo, observacional, análisis de	No claro	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información

		cohorte única con comparación interna											
Razak et al.	2025	Ensayo clínico fase I, abierto, unicéntrico, de un solo brazo, protocolo	No claro	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Buscar más información

Nota: La calidad metodológica y del reporte de los estudios no comparativos sin grupo control se evaluó mediante la lista de verificación del *Joanna Briggs Institute* (JBI) para series de casos (10 ítems), registrando las respuestas como Sí/No/No claro/No aplica para cada pregunta (Q1–Q10). Los ítems corresponden a: Q1 criterios claros de inclusión; Q2 medición estandarizada y confiable de la condición; Q3 métodos válidos para identificar la condición en todos los participantes; Q4 inclusión consecutiva; Q5 inclusión completa; Q6 reporte de características demográficas; Q7 reporte de información clínica; Q8 reporte claro de desenlaces o seguimiento; Q9 reporte del contexto/sitio(s) clínico(s) y su información demográfica; Q10 análisis estadístico apropiado. La apreciación global se consignó según el formato JBI como: Incluir / Excluir / Buscar más información. La evaluación fue realizada por dos revisores de forma independiente, con resolución de discrepancias por consenso (y/o tercer revisor). Abreviaturas: JBI, *Joanna Briggs Institute*; DBP, displasia broncopulmonar; MSC, células madre mesenquimales. Fuente: modificado a partir de Aromataris et al. (2024).

Tabla 8. Lista de verificación JBI (reportes de caso) en estudios no comparativos

Autor	Año	Diseño del estudio	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Apreciación global
Liem et al.	2017	Reporte de caso	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Lin et al.	2018	Estudio de caso (uso compasivo)	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Yilmaz et al.	2021	Reporte de caso (correspondencia)	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Akduman et al.	2023	Reporte de caso clínico único	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Bozkaya et al.	2022	Reporte de caso clínico único	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información
Martínez-Félix et al.	2022	Reporte de caso único	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Akduman et al.	2019	Reporte de caso clínico	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información
Bozkaya et al.	2022	Reporte de caso clínico	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
Yıldırım & Kandirıcı	2024	Reporte de caso clínico	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Buscar más información

Nota: La calidad metodológica y del reporte de los reportes de caso se evaluó mediante la lista de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI) para reportes de caso (8 ítems), registrando las respuestas como Sí/No/No claro/No aplica para cada pregunta (Q1–Q8). Los ítems corresponden a: Q1 características demográficas del paciente; Q2 historia clínica y hallazgos en la presentación; Q3 condición clínica actual al momento de la presentación; Q4 pruebas diagnósticas y resultados; Q5 intervención o procedimiento(s); Q6 condición clínica posterior a la intervención; Q7 eventos adversos o inesperados; Q8 lecciones derivadas del caso. La apreciación global se consignó según el formato JBI como: Incluir / Excluir / Buscar más información. La evaluación fue realizada por dos revisores de forma independiente, con resolución de discrepancias por consenso (y/o tercer revisor). Abreviaturas: JBI, *Joanna Briggs Institute*; DBP, displasia broncopulmonar; MSC, células madre mesenquimales; NEC, enterocolitis necrotizante; HIV, hemorragia intraventricular. Fuente: modificado a partir de Aromataris et al. (2024).