

Novedades en Neonatología

Boletín de la Fundación Para la Salud Materno Infantil

Junio 2011 | Año 3 | Número 14





FUNDASAMIN

Fundación para la Salud Materno Infantil

4ª. Jornada de Investigación Clínica en Salud Materno Infantil

14 de noviembre de 2011, de 9 a 18 h.

Sede: Auditorio Dr. Carlos Gianantonio
Salguero 1242 - Buenos Aires

Temas Centrales

- La brecha que existe entre la evidencia y la práctica clínica.
- El rol de las ONG en investigación en salud.
- Redes de investigación clínica.
- Integración de datos de unidades asistenciales.
- Características de las intervenciones complejas y su evaluación.

Invitado del exterior **Dr. Alan Jobe**

Cincinnati Children's Medical Hospital, Ohio, EE.UU.

Actividad no arancelada con inscripción previa y cupos limitados.

**Informes e inscripciones
(11) 4863-4102**

jornada2011@fundasamin.org

www.fundasamin.org.ar



Novedades en Neonatología

**FUNDASAMIN**

Fundación para la Salud Materno Infantil

Presidente*Dr. Luis Prudent***Secretario***Dr. Néstor Vain***Director Ejecutivo***Dr. Edgardo Szyld***Docencia***Dra. Carmen Vecchiarelli***Encargado de Publicaciones***Dr. Marcelo Decaro*

El boletín de Novedades en Neonatología es propiedad de FUNDASAMIN - Fundación para la Salud Materno Infantil.

Honduras 4160 [C.P. 1180] - C.A.B.A. Argentina.

Tel: 4863-4102

Directores: Dr. Néstor Vain

Dr. Marcelo Decaro

Las opiniones vertidas en los artículos son responsabilidad de sus autores y no representan necesariamente la de la Dirección de la Revista.

WWW.FUNDASAMIN.ORG.AR

CPAP nasal o intubación al nacer, para niños prematuros extremos.	04
Efectos de las dosis altas o bajas de dexametasona sobre las secuelas pulmonares y del neurodesarrollo en prematuros con riesgo de enfermedad pulmonar crónica: meta-análisis.	06
CPAP temprano comparado con surfactante, en niños prematuros extremos.	08
Tensión arterial, tratamiento anti-hipotensivo y neurodesarrollo en prematuros extremos.	10
Eritropoyetina recombinante humana en la asfíxia neonatal: estudio piloto.	12
Evolución en la edad escolar temprana de los niños prematuros tardíos.	13
Efecto del tratamiento de las convulsiones neonatales subclínicas detectadas por aEEG: estudio aleatorizado y controlado.	15
En los niños prematuros ¿las transfusiones de glóbulos rojos aumentan el riesgo de enterocolitis necrosante?.....	17
Metanálisis actualizado sobre probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.	18
Estudio aleatorizado y controlado sobre inhalación de teofilina o CO2 para el tratamiento de la apnea del prematuro.	20



Estimados colegas:

Con motivo del VI Simposio Internacional de Neonatología de los Sanatorios de La Trinidad Palermo y San Isidro, Fundasamin presenta una edición especial del Boletín de Novedades en Neonatología.

Esta revista ha sido confeccionada con una selección de los mejores comentarios realizados por los Neonatólogos del exterior que hemos publicados a lo largo de los tres años de vida de nuestro boletín. Recopilamos en un solo número las opiniones de muchos de los expertos y referentes importantes de la Neonatología sobre temas de gran actualidad.

La tarea de selección no ha sido fácil ya que lamentablemente no hemos podido incluir muchos excelentes comentarios de colegas y amigos de gran nivel científico que nos han honrado con su ayuda a lo largo de los 14 números publicados, y a los cuales aprovechamos para agradecerles su desinteresada colaboración con nuestra publicación.

A lo largo de este año iremos agregando al boletín algunos cambios para hacerlo más participativo, incorporando una sección de comentarios de lectores para recibir sugerencias y poder brindar un mejor material conociendo las inquietudes de todos Uds.

En FUNDASAMIN estamos convencidos que la formación profesional debe ser sostenida con una continua actualización, basada en la lectura crítica de los avances científicos y sabemos que en la actualidad los neonatólogos no siempre disponen del tiempo ni de los recursos para acceder a las publicaciones. Tratamos humildemente con nuestro boletín de acceso libre, de contribuir a suplir en parte esta falencia y esperamos que realmente cumpla con los objetivos propuestos.

Nos despedimos esperando poder contar en breve con sus opiniones para poder mejorar y conocer sus inquietudes

Comité editorial

Colaboran en este número:

Dr. Eduardo Bancalari:

Médico, Profesor de Pediatría, obstetricia y ginecología de la Universidad de Miami. Director de Neonatología del Jackson Memorial Hospital.

Dr. Alan Jobe

Director del departamento de Biología Perinatal Universidad de Cincinnati College of Medicine, Profesor de Pediatría de la Universidad de Cincinnati College of Medicine.

Dr. Richard Polin

Médico Neonatólogo. Director de la División de Neonatología del Hospital Pediátrico Morgan Stanley. Profesor de Pediatría de la Universidad de Columbia, EEUU.

Dan Batton

Médico. Profesor de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad Southern Illinois, y Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital St. John's Children's, EEUU.

Dr. Robin K. Ohls

Profesor de Pediatría, Universidad de New México, EE.UU.

Dra. Ann Stark

Médica, Profesora de Pediatría y Neonatología. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital de niños de Texas EE.UU. Editora asociada de la revista Archives of Disease in Childhood.

Dr. Charles Palmer

Médico. Profesor de pediatría. Jefe de Servicio Neonatología. Director del programa de capacitación Neonatal y Perinatal Penn State Children's Hospital. The Milton S Hershey Medical Center.

Dr. Jorge Fabres

Profesor Asistente de Pediatría, Jefe Programa de Neonatología, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Paolo Manzoni

Médico Neonatólogo, Staff Senior Unidad Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Santa Anna, Italia. Coordinador y Presidente de la Red Italiana de estudios de enfermedades infecciosas neonatales.

Dr. Carlos Blanco

Médico Neonatólogo. Children's Center, Dublin, Irlanda.

CPAP nasal o intubación al nacer, para niños prematuros extremos.

Colin J. Morley, Peter G. Davis, Lex W. Doyle, Luc P. Brion, Jean-Michel Hascoet, and John B. Carlin, for the COIN Trial Investigators*

[N Engl J Med 2008;358:700-8.]

[RESUMEN]

Introducción:

La displasia broncopulmonar está asociada a la ventilación y al tratamiento con oxígeno. Este estudio aleatorizado investigó si la presión continua positiva en la vía aérea (CPAP) en lugar de la intubación y la ventilación, inmediatamente después del parto, reduciría la incidencia de muerte o displasia broncopulmonar en prematuros extremos.

Métodos:

Se asignaron en forma aleatoria 610 niños nacidos a las 25-28 semanas de gestación a recibir CPAP, o intubación y ventilación, a los 5 minutos de nacidos. Se evaluó su evolución a los 28 días de edad, a las 36 semanas de edad gestacional y antes del egreso.

Resultados:

A las 36 semanas de edad gestacional 33,9% de los 307 niños asignados a recibir CPAP, habían muerto o tenían displasia broncopulmonar, comparados con 38,9% de 303 niños que fueron asignados a recibir ventilación (odds ratio a favor de CPAP 0,80; in-

tervalo de confianza [IC] 95%: 0,58 a 1,12; $P = 0,19$). A los 28 días disminuyó el riesgo de muerte o necesidad de tratamiento con oxígeno en el grupo CPAP con respecto al grupo intubación (odds ratio: 0,63; IC 95%: 0,46 a 0,88; $P = 0,006$). Hubo escasa diferencia en la mortalidad global. En el grupo CPAP, 46% de los niños fueron intubados durante los primeros 5 días y el uso de surfactante se redujo a la mitad. La incidencia de neumotórax fue 9% en el grupo CPAP comparado con el 3% del grupo intubación ($P < 0,001$). No hubo otros efectos adversos graves. El grupo CPAP tuvo algunos días menos de ventilación.

Conclusiones:

En niños nacidos entre las 25 y 28 semanas de gestación, el CPAP temprano nasal comparado con la intubación, no reduce significativamente el riesgo de muerte o displasia broncopulmonar. A pesar de que el grupo CPAP tuvo mayor incidencia de neumotórax, menos niños recibieron oxígeno a los 28 días y también tuvieron menos días de ventilación (Nº de Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda 12606000258550).

Comentario:

Dr. Eduardo Bancalari

Debido a las complicaciones asociadas con el uso de ventilación mecánica en el recién nacido hay mucho interés por encontrar métodos de apoyo respiratorio menos invasivos. Una de las alternativas que ha despertado más expectativas ha sido la presión positiva continua en la vía aérea. El uso de CPAP ha resultado en una disminución de la necesidad y duración de la ventilación mecánica y es por ello que se ha sugerido que el uso precoz inmediatamente después del nacimiento podría reducir el uso de ventilación invasiva y con ello el daño pulmonar y la displasia broncopulmonar. Varios estudios han evaluado esta posibilidad pero muchos de ellos han tenido serias

limitaciones y los resultados no han sido concluyentes.

Por ello el doctor Colin Morley y colaboradores han realizado un estudio multicéntrico internacional para intentar contestar esta pregunta en forma más definitiva.

Este estudio, como la mayoría de estos esfuerzos, ha tenido que sobrepasar muchos obstáculos y demoró casi siete años, mucho más de lo planeado inicialmente. Además para lograr la colaboración de unidades de distinto nivel en diversos países tuvo que planearse con ciertas condiciones que no fueron las ideales. Por ejemplo las unidades usaron distintos métodos para aplicar la CPAP y también usaron distintas estrategias de ventilación mecánica y no hubo un criterio preestablecido de extubación en aquellos niños que necesitaron apoyo ventilatorio.



Los resultados del estudio han sido diferentes a los esperados y a los sugeridos por algunos estudios previos no controlados. Aunque el grupo que recibió CPAP precoz requirió menos uso de ventilación mecánica y algo menor duración de oxigenoterapia, estos niños presentaron una mayor incidencia de neumotórax y en los más pequeños hubo una mayor mortalidad, aunque esta diferencia no alcanza significación estadística. En cuanto a la variable principal del estudio que fue muerte o DBP, definida como requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, el estudio no demostró diferencia significativa entre los dos grupos aunque en los niños de mayor edad gestacional hubo una tendencia a mejores resultados en el grupo de CPAP.

A pesar de sus limitaciones este estudio es el más grande y mejor planeado y por lo tanto pone en serias dudas la creencia de que el uso precoz de CPAP reduzca la incidencia de DBP en los prematuros pequeños. Esta idea ha sido propuesta por mucho tiempo desde que Mary Ellen Avery y colaboradores publicaron el trabajo en el que la baja incidencia de DBP en el Hospital de Niños de la Universidad de Columbia en Nueva York se atribuyó al uso precoz de CPAP nasal.

¿Cuáles son las posibles explicaciones de estos resultados distintos a lo esperado?

El grupo de niños que recibió CPAP precoz no fue intubado inicialmente y por ello recibieron mucho menos surfactante que aquellos en el grupo control. Hay evidencia que el surfactante administrado más precozmente reduce la severidad del distrés respiratorio y mejora el pronóstico de estos niños. El menor uso de surfactante también puede explicar la mayor incidencia de neumotórax observado en el grupo CPAP. Esto por lo tanto pudo perjudicar a los niños del grupo de CPAP precoz. La otra explicación que es muy plausible es el hecho que hoy la DBP se observa fundamentalmente en los niños muy pequeños en los que el uso de CPAP frecuentemente fracasa porque estos niños no tienen un esfuerzo respiratorio adecuado y por ello tarde o temprano terminan requiriendo

ventilación mecánica. Cabe hacer notar que incluso en el grupo de CPAP precoz, en este estudio el 59% de los niños fueron eventualmente intubados y recibieron ventilación mecánica. Esto confirma que aunque se tenga la mejor intención de usar solo CPAP nasal hay un número importante de los niños más pequeños que todavía necesitan ventilación invasiva.

Por otro lado este estudio incluyó solo a aquellos niños que tenían una respiración sostenida a los cinco minutos de nacer por lo que excluyó a todos aquellos que estaban más graves y requirieron ventilación durante los primeros minutos que son los que tienen un mayor riesgo de desarrollar DBP.

La otra posibilidad es que la DBP que se observa hoy no esté tan relacionada con la ventilación mecánica como lo era la displasia original sino que se deba más bien al pulmón extremadamente inmaduro en el que el nacimiento prematuro altera su proceso de desarrollo normal aun cuando no sea ventilado en forma agresiva.

¿Qué significan estos resultados para el clínico? Creo que hay consenso en que la ventilación mecánica conlleva más riesgo que la CPAP nasal y por lo tanto en los niños en los que hay una buena posibilidad de que se evite la ventilación con el uso de CPAP -aquellos de más de 26-27 semanas de gestación- se debe seguir intentando el uso del soporte menos invasivo. Por otro lado insistir con el uso de CPAP en los prematuros más pequeños en los cuales el éxito es de menos del 30-40% y sobre todo retrasar el uso de surfactante no parece ser una estrategia que tenga justificación y puede ser perjudicial.

Todavía está abierta la posibilidad de usar la estrategia INSURE propiciada en varios países europeos de intubar al nacer, administrar surfactante y proceder con la extubación inmediatamente después. Esta estrategia que no ha sido evaluada cuidadosamente en estudios prospectivos controlados, todavía requiere que el niño sea capaz de mantener una ventilación espontánea adecuada y por lo tanto es poco probable que sea exitosa en los niños muy prematuros.

Efectos de las dosis altas o bajas de dexametasona sobre las secuelas pulmonares y del neurodesarrollo en prematuros con riesgo de enfermedad pulmonar crónica: meta-análisis.

Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam AH.
Pediatrics 2008;122:92-101

[RESUMEN]

Objetivos:

El tratamiento sistémico postnatal con dexametasona reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica en prematuros pero también puede estar asociado a un aumento en el riesgo de trastornos del neurodesarrollo. Dado que no se conoce si estos efectos son modulados por la dosis acumulativa de dexametasona, revisamos sistemáticamente la evidencia disponible de estudios aleatorizados, sobre los efectos de dosis acumulativas bajas contra dosis altas, en términos de muerte, morbilidad pulmonar y resultados del neurodesarrollo en prematuros.

Métodos:

En los principales bancos de datos electrónicos, en referencias de estudios relevantes y en resúmenes de la Sociedad de Investigación Pediátrica (desde 1990 en adelante), se buscaron estudios aleatorizados y controlados, que comparen regímenes a dosis alta contra dosis bajas de dexametasona en prematuros ventilados. Se evaluó la elegibilidad y la calidad de los estudios y se extrajeron datos sobre el diseño del estudio, las características de los pacientes y los principales resultados.

Resultados:

Se incluyeron 6 estudios que enrolaron 209 participantes; 2 estudios compararon dosis acumulativas de dexametasona en el rango alto ($>2,7$ mg/kg como dosis más alta) y 4 en los rangos más bajos ($\leq 2,7$ mg/kg como dosis más alta). El meta-análisis reveló que no hubo efecto de las dosis de dexametasona sobre la frecuencia de muerte y secuela del neurodesarrollo en los 2 subgrupos. El análisis de subgrupo de los estudios que compararon dosis de dexametasona en los rangos más altos, mostró que la dosis más alta de dexametasona fue más efectiva en disminuir la ocurrencia de enfermedad pulmonar crónica con respecto a la dosis más baja. La interpretación de estos datos se ve dificultada por el bajo tamaño muestral, la heterogeneidad de las poblaciones de estudio y de los diseños, el uso tardío de glucocorticoides de rescate y la falta de datos en algunos estudios sobre el neurodesarrollo a largo plazo.

Conclusiones:

Sobre la evidencia disponible, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis óptima de dexametasona en prematuros con riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Se necesita con urgencia un estudio bien diseñado, grande, aleatorizado y controlado para establecer el régimen óptimo de dosis de dexametasona.

Comentario:

Dr. Alan H. Jobe

¿Podemos conocer la dosis “óptima” de corticosteroides para la Displasia Broncopulmonar?

Antes de comentar el meta-análisis de Onland et al. yo retrocedería un paso más atrás que la cuestión de la dosis. Hay dos preguntas fundamentales acerca del uso de corticosteroides en general, ya sea para prevenir la displasia broncopulmonar (DBP) o para disminuir su gravedad.¹ La primera pregunta es:

¿Realmente los corticosteroides sirven para mejorar los problemas pulmonares inmediatos y la evolución pulmonar a largo plazo? La respuesta recientemente actualizada por Halliday et al.² en un

meta-análisis sobre el uso de esteroides en niños mayores de 7 días de edad es sí. Esta conclusión es reforzada por el trabajo de Doyle et al.³ que mostró que la dexametasona disminuía el fallo respiratorio y facilitaba la extubación en la “era moderna”, que yo defino como el uso de corticosteroides antenatales, el surfactante postnatal y un enfoque más delicado de la asistencia respiratoria mecánica.

A pesar de las recomendaciones de las sociedades pediátricas de limitar el uso de corticosteroides en los niños que están desarrollando DBP, los clínicos han mostrado en su elección de tratar, que ellos piensan que el tratamiento mejora la evolución pulmonar. Yo estoy de acuerdo pero sólo para el tratamiento de los niños que dependen de la asistencia respiratoria y



que no mejoran.

La segunda pregunta fundamental es: ¿causan los corticosteroides postnatales complicaciones en la fase aguda o discapacidades a largo plazo que son inaceptables? La respuesta a esta pregunta es menos clara porque hay menos información sobre los resultados. Además, muchos niños no aleatorizados a recibir corticosteroides, los recibieron fuera de los estudios y la DBP se asocia con resultados pobres en el neurodesarrollo. Los primeros informes, indicaron un aumento importante de parálisis cerebral y otros resultados adversos del neurodesarrollo. Sin embargo, informes más recientes indican que no hay resultados adversos del neurodesarrollo o tal vez, incluso resultados mejores. Mi perspectiva sobre esta pregunta es que no hay una respuesta definitiva, pero el análisis de Doyle et al.⁴ muestra una manera razonable de pensar sobre este problema. Ellos analizaron el riesgo de muerte o parálisis cerebral basados en la línea basal de riesgo de DBP grave. Si el niño estaba en alto riesgo de desarrollar DBP (por ejemplo dependiente del respirador a las 1-3 semanas de vida, sin mejorar) los riesgos de usar corticosteroides eran menores que los de no usarlos.

Ahora, sobre la pregunta de la dosis: Onland et al. discuten la necesidad urgente de realizar un estudio para determinar la “dosis óptima”. Su meta-análisis compara las dosis altas (dosis inicial 0,5 mg/kg de dexametasona, disminuida en 43 días; dosis acumulativa 7,9 mg/kg) con dosis bajas (0,2 mg/kg de dexametasona, disminuida en 7 días; dosis acumulativa 1,0 mg/kg) y concluyen que puede haber menos beneficios pulmonares pero sin diferencias en la neurotoxicidad. Ellos reconocen que el número de niños en los 6 estudios analizados era pequeño y que los resultados tenían una resolución limitada. Básicamente, según la información disponible actualmente, nosotros no conocemos si dosis más altas

o más bajas son mejores. De hecho, el pequeño trabajo aleatorizado y controlado más reciente de Doyle et al.³ mostró mejorías pulmonares impresionantes con una dosis inicial de 0,15 mg/kg de dexametasona, disminuida en 10 días (0,9 mg/kg de dosis acumulativa). En general, en todos los campos de la medicina, dosis más altas de corticosteroides dadas por periodos largos de tiempo, causan mayor toxicidad que los tratamientos cortos con dosis menores. Por lo tanto, la prudencia sugiere que la dosis usada por Doyle et al.³ es una buena elección para el uso clínico hasta que se disponga de mayor información.

Pero, ¿podemos encontrar la “dosis óptima” en estudios clínicos como pidieron Orland et al.? Yo creo que nunca vamos a saber la dosis óptima porque hay demasiadas variables. La primera es la elección del corticosteroide – este meta-análisis evaluó solamente dexametasona, pero los clínicos están usando actualmente hidrocortisona y otros corticosteroides que podrían ser más seguros. Otras variables son la dosis inicial, el esquema para la disminución de la dosis y la duración del tratamiento. Algunos clínicos dividen la dosis diaria de dexametasona y tratan cada 12 h y otros dan sólo una dosis por día. Yo encontré 5 variables relacionadas con la dosis sin considerar las características de los pacientes tales como el peso de nacimiento, la edad gestacional, la edad postnatal o la gravedad de la enfermedad pulmonar. O sea que hay demasiadas variables para “optimizar” el tratamiento con estudios aleatorizados y controlados. Incluso puede ser difícil justificar grupos placebo en los estudios – como algunos clínicos piensan que no es ético suspender los esteroides y otros pueden decir que no es ético dar esteroides. Sin embargo, futuros estudios con esteroides pueden ser informativos aunque nunca alcancemos el cáliz sagrado de la “dosis óptima”.

Referencias

1. Jobe AH. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2009;36:177-88.
2. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001145.
3. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75-83.
4. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;115:655-61.

CPAP temprano comparado con surfactante, en niños prematuros extremos.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD.

N Engl J Med. 2010 May 27;362(21):1970-9

[RESUMEN]

Introducción

Hay pocos datos que den información para decidir entre el tratamiento temprano con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o el tratamiento temprano con surfactante como apoyo inicial de los niños de extremo bajo peso al nacer.

Métodos

Realizamos un estudio multicéntrico, aleatorizado con un diseño factorial de 2 por 2, incluyendo niños nacidos entre las 24 semanas - 0 días y las 27 semanas - 6 días de gestación. Los niños fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con intubación y surfactante (dentro de las primera hora de vida) o tratamiento con CPAP desde la sala de partos, y seguimiento posterior según un protocolo de estrategia de ventilación limitada. Los niños se asignaron también en forma aleatoria, a uno de dos rangos determinados de saturación de oxígeno. El resultado primario fue muerte o displasia broncopulmonar, definida como requerimiento de oxígeno suplementario a las 36 semanas (luego de un intento de suspensión del oxígeno suplementario a los neonatos que estaban recibiendo < 30% de oxígeno).

Resultados

Se enrolaron en el estudio 1316 niños. Los índices

del resultado primario no fueron significativamente diferentes entre el grupo CPAP y el grupo surfactante (47,8% y 51,0% respectivamente; riesgo relativo con CPAP 0,95; intervalo de confianza del 95% [IC] 0,85 a 1,05) luego de ajustar por edad gestacional, centro y grupo familiar. Los resultados fueron similares cuando se definió displasia broncopulmonar según la necesidad de cualquier oxígeno suplementario a las 36 semanas (índices del resultado primario 48,7% y 54,1% respectivamente; riesgo relativo con CPAP 0,91; IC 95%: 0,83 a 1,01). Los niños del grupo CPAP, comparados con los que recibieron surfactante, requirieron con menor frecuencia intubación o corticosteroides postnatales para la displasia broncopulmonar ($p < 0,001$), requirieron menos días de ventilación mecánica ($p = 0,03$) y tuvieron más probabilidades de estar vivos y sin necesidad de asistencia mecánica respiratoria a los 7 días de vida ($p = 0,01$). Los índices de otros resultados adversos neonatales no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio apoyan la consideración del CPAP como alternativa a la intubación y administración de surfactante en niños prematuros.

(ClinicalTrials.gov number, NCT00233324.)

Comentario:

Dr. Richard Polin, Dr. Rakesh Sabni

CPAP y Síndrome de Dificultad Respiratoria. ¿Es tiempo de reevaluar el uso rutinario de surfactante?

Los adelantos en el cuidado intensivo neonatal están estrechamente relacionados a los progresos en el manejo de la insuficiencia respiratoria de los niños prematuros extremos. La ventilación asistida y la administración profiláctica de surfactante son los tratamientos estándares para los niños prematuros

con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) moderado o grave. Sin embargo, dado que la ventilación mecánica tiene la posibilidad de lesionar las vías aéreas y el parénquima pulmonar, se ha postulado que evitar la ventilación mecánica es una manera efectiva de disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP).

La displasia broncopulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad grave en los prematuros extremos y su incidencia no ha disminuido a pesar del mayor uso de corticoides antenatales, surfactante y mejores prácticas de ventilación¹⁻². Los prematuros



con respiración espontánea pueden ser asistidos con estrategias menos invasivas de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal y recibir ventilación mecánica y surfactante sólo cuando fracasa esta estrategia³⁻⁴. Los datos de estos estudios observacionales, sugieren que el tratamiento temprano de los prematuros extremos con CPAP nasal, es seguro, factible y puede disminuir la necesidad de intubación y la incidencia de DBP sin aumentar la morbilidad. Sin embargo, estos estudios solamente, no proveen suficiente evidencia para justificar la modificación de las prácticas clínicas. La investigación clínica aleatorizada del grupo de estudio SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure and Oxygenation Randomized Trial) de la Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*⁵, provee la base científica para considerar el CPAP temprano como una alternativa a la intubación y el surfactante en los prematuros extremos.

El estudio SUPPORT aleatorizó 1316 niños (24 semanas - 0 días a 27 semanas - 6 días) a tratamiento temprano con CPAP (presión de 5 cm de H₂O dentro de la primera hora de vida) o intubación inmediata seguida por surfactante. En un estudio concurrente, se comparó un rango determinado de oxígeno de 85-89% con uno de 91-95%. El resultado primario de la parte "CPAP" del estudio SUPPORT fue muerte o DBP a las 36 semanas. Había criterios predefinidos de fracaso del CPAP y todos los niños intubados por fracaso del CPAP recibieron surfactante. El método de administración de CPAP se dejó a discreción del profesional actuante. No hubo diferencias importantes en la frecuencia del resultado primario cuando se analizaron independientemente o como un resultado compuesto. Sin embargo, más niños del grupo CPAP sobrevivieron y estaban libres de ventilación mecánica al 7° día, requirieron menos esteroides postnatales por DBP y mostraron tendencia a necesitar menos oxígeno suplementario a las 36 semanas (RR 0,91; IC 0,83-1,01, p<0,09). Notablemente, 83% de los niños en el grupo CPAP requirieron intubación (en sala de partos o en la UCIN) y 67% recibieron surfactante. En niños nacidos entre las 24 semanas - 0 día y las 25 semanas - 6 días, los índices de muerte durante la hospitalización y a las 36 semanas (20,0% vs. 29,3%) fueron significativamente menores en el grupo CPAP. No hubo diferencias importantes en la mortalidad en niños nacidos entre las 26 semanas - 0

día y las 27 semanas - 6 días.

En 1971, Gregory et al. demostraron que la aplicación de CPAP (mediante una bolsa de anestesia y un clamp) mejoraba la oxigenación de los niños

prematuros con SDR⁶. Por la mitad de la década del 70, se desarrollaron dispositivos simples para administrar presión positiva en la vía aérea, incluyendo la cánula nasal para CPAP a burbuja⁷. Los beneficios derivados de la aplicación temprana de CPAP fueron descritos en gran número de estudios retrospectivos y observacionales³⁻⁴. Sin embargo, el CPAP nunca fue empleado en forma masiva como la primera forma de apoyo respiratorio, en parte debido a la creciente sofisticación de los respiradores mecánicos y a la introducción de los surfactantes artificiales y naturales. Es notable que ninguno de los estudios aleatorizados sobre surfactante, comparó un grupo CPAP con otro que haya recibido surfactante y ventilación mecánica. En los últimos dos años se han publicado dos grandes estudios clínicos aleatorizados (el estudio COIN⁸ y el reciente estudio SUPPORT⁵). Aunque hay muchas similitudes entre ambos, difieren en algunos aspectos claves: 1) en el estudio SUPPORT, la aleatorización se hizo antes del parto y todos los niños elegibles fueron asignados a uno de los dos grupos. En consecuencia, algunos niños asignados al grupo CPAP fueron intubados inmediatamente luego de nacer y no recibieron CPAP; la aleatorización en el estudio COIN fue postnatal y los niños asignados a CPAP (que respiraban espontáneamente, y con requerimiento de oxígeno) permanecieron en CPAP durante tiempos diversos; 2) los niños que requirieron ventilación mecánica en el grupo COIN fueron ventilados por 3-4 días comparados con las 3-4 semanas del estudio SUPPORT; y 3) los niños asignados al grupo CPAP en el estudio COIN tuvieron mayor riesgo de neumotórax; esto no se observó en el estudio SUPPORT.

Aunque los estudios tienen diferencias importantes, ambos sugieren que la mortalidad y la morbilidad (por ejemplo DBP) de los niños tratados con CPAP son menores o equivalentes a las de los niños que fueron intubados al nacer y recibieron surfactante. Esto solo, debe cuestionar a los clínicos si está indicada la administración rutinaria de surfactante en niños con SDR. Además, ambos estudios ilustran la dificultad de mantener a los niños en CPAP, especialmente cuando se aplica en estudios multicéntricos donde difieren las prácticas y las destrezas. En la Universidad de Columbia, el índice

de fracaso del CPAP en niños que pesan más de 750 g es alrededor del 30% mientras que en los estudios COIN y SUPPORT fue de 46% y 67% respectivamente. Una mejor capacitación del personal de enfermería y una mayor familiaridad con las sutilezas de la aplicación y mantenimiento del CPAP deben convertirlo en una alternativa más atractiva que el surfactante con una mayor probabilidad de lograr mejores resultados.

En síntesis, estudios clínicos aleatorizados recientes sugieren que para los prematuros extremos

que recibieron corticoides antenatales y respiran espontáneamente al nacer, pero necesitan apoyo respiratorio, el CPAP temprano es seguro, factible y puede ser beneficioso. Se necesitan futuras investigaciones dirigidas a predecir cuáles niños no tendrán una respuesta adecuada al tratamiento temprano con CPAP y deben recibir ventilación mecánica y surfactante.

Además, se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para confirmar los beneficios de estas estrategias de atención respiratoria.

Referencias

1. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parod R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001;138:198-204.
2. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000511-CD000511.
3. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, Ruzal-Shapiro C, Wung JT, Polin, RA. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147:341-7.
4. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660-1665.
5. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-9.
6. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;284:1333-40.
7. Wung JT, Driscoll JM Jr, Epstein RA, Hyman A. A new device for CPAP by nasal route. *Crit. Care Med.* 1975;3:76-8.
8. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.

Tensión arterial, tratamiento anti-hipotensivo y neurodesarrollo en prematuros extremos

Batton B, Zhu X, Fanaroff J, Kirchner L, Berlin S, Wilson-Costello D, Walsh M,

(*J Pediatr* 2009;154:351-7)

[RESUMEN]

Objetivo

Comparar el neurodesarrollo (ND) en 3 cohortes de prematuros extremos: con tensión arterial (TA) normal no tratados, con TA baja no tratados, y con TA baja tratados.

Diseño

Estudio retrospectivo de niños con 23 a 25 semanas de gestación. Tensión arterial baja fue definida como >3 tensiones arteriales medias <25 mmHg en las primeras 72 horas de vida. El tratamiento incluyó soluciones, inotrópicos y corticosteroides.

Resultados

Examinamos 67 niños con TA normal, 31 niños

con TA baja no tratados y 70 niños con TA baja tratados. Un total de 75% sobrevivieron y egresaron del hospital, y 95% tuvieron evaluación del ND. Las variables perinatales difirieron entre los niños con TA baja tratados y los otros grupos. Los niños con TA baja no tratados, tuvieron índices similares de supervivencia, pero más parálisis cerebral, hipoacusia o cualquier discapacidad en el neurodesarrollo cuando se los comparó con niños con TA normal. Los niños con TA baja tratados, tuvieron mayor mortalidad, peor neurodesarrollo y menor supervivencia sin trastornos en el neurodesarrollo, en comparación con los niños que tuvieron TA normal. Los resultados no se modificaron cuando se hizo el ajuste por regresión logística para esteroides prenatales, educación materna, raza, sexo, displasia broncopulmonar y exposición postnatal a dexametasona.

Conclusión

Los niños con TA baja –al margen del tratamiento– tuvieron peor neurodesarrollo que los niños con

TA normal. La TA baja en los primeros días, puede estar asociada en forma independiente con mala evolución.

Comentario:

Dr. Dan Batton

No existe un tema sobre la atención del recién nacido prematuro extremo en que haya tantas opiniones divergentes como en el mejor enfoque sobre el control de la tensión arterial (TA) en los primeros días después del parto. Este estudio retrospectivo de B. Batton et al.¹ planteó dos preguntas importantes al respecto. La primera pregunta fue si los nacidos con una edad gestacional ≤ 25 semanas, que tuvieron niveles más bajos de TA durante las primeras 72 horas, evolucionaron tan bien como los que tuvieron mayor TA. Los resultados sugieren que la respuesta fue no. El grupo de niños con menor TA tuvo mayor riesgo de mortalidad y secuelas en el neurodesarrollo. La segunda pregunta que Batton y sus colegas hicieron fue si tratar o no la TA baja durante los primeros días de vida era útil o riesgoso. Sus datos sugieren que el tratamiento no fue útil y puede haber sido riesgoso. Aunque no hay estudios prospectivos aleatorizados y controlados sobre este tema, otros estudios retrospectivos avalaron esta observación.^{2,3}

Entonces, ¿por qué la TA baja en el periodo postnatal inmediato podría estar asociada a peor evolución y por qué el tratamiento podría no ayudar? Parecería que hay tres posibilidades para explicar por qué una TA más baja durante las primeras 72 horas en esta población de pacientes, se asocia con un riesgo mayor de muerte o morbilidad a largo plazo. La primera posibilidad es que la TA más baja sea en sí misma riesgosa presumiblemente porque produce hipoperfusión cerebral.

Si bien no hay evidencia directa de que la TA baja provoque daño cerebral, el temor de que esto sea así es el motivo por el que los clínicos tan comúnmente intentan tratarla con expansión de volumen y/o drogas vasopresoras.⁴ No se ha probado que una TA baja durante los tres primeros días de vida, provoque daño cerebral en estos pacientes.

La segunda posibilidad es que una TA más baja pueda ser simplemente un marcador del grupo de niños más enfermos. Esta puede ser de hecho, la explicación más probable. Batton et al.^{1-3,5} han mostrado que estos niños están generalmente más enfermos que aquellos con mayor TA. La tercera

posibilidad asociada a TA más baja, con mayor mortalidad y morbilidad es que el tratamiento de la TA es riesgoso. Este estudio se suma a los informes previos^{2,3} que avalan el concepto de que la hipotensión en esta población, durante los primeros días de vida después del parto, puede ser riesgosa.

Por supuesto no existen, y son desesperadamente necesarios, estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen los beneficios y riesgos del tratamiento de la tensión arterial en este contexto clínico.

¿Por qué el tratamiento de la tensión arterial durante los primeros días podría ser potencialmente riesgoso? Aunque no conocemos la respuesta, hay una explicación posible. Nosotros sabemos que la hemorragia intraventricular se origina en los frágiles vasos de la matriz germinal. Dado que estos vasos no son resistentes, la presión y el flujo en estos vasos son directamente proporcionales. Por lo tanto, cualquier aumento en la presión arterial sistémica transmitida a los vasos de la matriz germinal, puede llevar a hiperperusión y ruptura. En este contexto, el flujo en estos vasos frágiles es modulado sólo por los vasos proximales de alta resistencia. Sin embargo, si estos vasos resistentes se vuelven inoperantes debido a autorregulación deficiente, parálisis vascular secundaria a hipercarbica o no reaccionan lo suficientemente rápido como para prevenir aumentos en el flujo vascular distal, entonces puede ocurrir sobre-distensión de los vasos de la matriz germinal y hemorragia.

Finalmente, es poco probable que tratemos óptimamente un proceso fisiológico complejo como la TA de los niños prematuros extremos, sin un mejor entendimiento de cuál es la TA aceptable, cuál la inaceptable y por qué. No sabemos totalmente por qué algunos prematuros extremos tienen TA más baja en los primeros días. Los datos sugieren que la disfunción cardíaca tiene un rol en algunos niños. En otros, pueden ser importantes la hipovolemia, la vasodilatación periférica o un gran ductus arterioso permeable. Sin embargo, los tratamientos inespecíficos se administran sin saber la causa precisa de la TA baja en un determinado niño. Este trabajo¹ y otros^{2,3} han mostrado claramente que la TA sistémica está relacionada en forma inversa a la edad gestacional y aumenta espontáneamente sin tratamiento du-

rante las primeras 72 horas en la gran mayoría de los niños. Tal vez en lugar de tratar a todos los niños con TA baja deberíamos considerar solamente a aquellos niños cuya TA no aumentó espontáneamente como

se esperaba. Esto acotaría la población de niños tratados a aquellos con fuerte evidencia de mala adaptación postnatal temprana.

Eritropoyetina recombinante humana en la asfixia neonatal: estudio piloto

Heba Elmahdy, Abdel-Rahman El-Mashad, Hoda El-Bahrawy, Tareq El-Gohary, Ali El-Barbary y Hany Aly

Pediatrics 2010;125:e1135-e1142.

[RESUMEN]

Objetivo

Examinar los cambios bioquímicos, neurofisiológicos, anatómicos y clínicos asociados con la administración de eritropoyetina a neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

Métodos

Realizamos un estudio prospectivo caso-control con 45 recién nacidos en 3 grupos, un grupo normal sano (n:15), un grupo con EHI-eritropoyetina (n:15; niños con EHI leve/moderada que recibieron eritropoyetina recombinante humana, 2500 UI/kg, subcutánea, diaria, por 5 días, y un grupo EHI-control (n:15; no recibieron eritropoyetina). Se midió la concentración de óxido nítrico (NO) al enrolar a los recién nacidos sanos normales, y al enrolarlos y luego de 2 semanas en los otros 2 grupos con EHI. Los 2 grupos con EHI tuvieron encefalografía al enrolarlos y a las 2 a 3 semanas. Se realizó resonancia magnética cerebral a las 3 semanas. La evaluación neurológica y el Test de Denver II para Pesquisa del

Desarrollo se realizaron a los 6 meses.

Resultados

En comparación con los neonatos sanos normales, los 2 grupos con EHI tuvieron mayor concentración sanguínea de NO ($p < 0,001$). Al enrolarlos, los 2 grupos con EHI, no fueron diferentes en la gravedad clínica, la incidencia de convulsiones, las concentraciones de NO o los hallazgos electroencefalográficos. A las 2 semanas de edad, el electroencefalograma de base mejoró significativamente ($p: 0,01$) y disminuyeron las concentraciones de NO ($p < 0,001$) en el grupo EHI-eritropoyetina comparado con el grupo EHI-control; los hallazgos de la RM no fueron diferentes entre los grupos. A los 6 meses de edad, los niños del grupo EHI-eritropoyetina tuvieron menos anomalías neurológicas ($p: 0,03$) y del desarrollo ($p: 0,03$).

Conclusiones

Este estudio demuestra la viabilidad de administrar tempranamente eritropoyetina recombinante humana a neonatos de término con EHI para protegerlos contra la encefalopatía.

Comentario:

Dr. Robin Olhs

Elmahdy y col.¹ publicaron recientemente un estudio piloto evaluando el uso de altas dosis (>1000 U/kg) de eritropoyetina (Epo) para tratar la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Los investigadores realizaron un estudio prospectivo caso-control en 45 recién nacidos de término, de los cuales 30 tuvieron EHI leve a moderada. Los controles normales fueron 15 recién nacidos. De los 30 neonatos afectados, 15 fueron elegidos para recibir Epo por vía subcutánea, 2500 UI/kg/día durante 5 días consecutivos. Los niños no fueron aleatorizados a tratamiento/no tratamiento, sino que recibieron Epo

según la disponibilidad de la droga. Ninguno de los 30 niños afectados recibió hipotermia como parte del tratamiento.

Los niños con EHI tuvieron mediciones de concentración de óxido nítrico (ON), electroencefalografía, imágenes por resonancia magnética (RM) a las 3 semanas y evaluación del desarrollo a los 6 meses. Los controles normales tuvieron mediciones de ON en el momento del enrolamiento, RM a las 3 semanas y evaluación del desarrollo a los 6 meses.

Las concentraciones de ON fueron elevadas en los grupos con EHI comparados con los controles. Los niños que recibieron Epo tuvieron mejoría en los hallazgos del EEG y menores concentraciones de ON en comparación con los EHI-contrroles. Los



hallazgos en la RM fueron similares en el grupo EHI, sin embargo, los niños que recibieron Epo tuvieron menos anomalías en el neurodesarrollo a los 6 meses.

Mientras que las diferencias entre los grupos tratados y no tratados son provocativas, la falta de aleatorización hace que estos hallazgos sean más generadores de hipótesis que concluyentes. El interés y el entusiasmo están creciendo hacia la investigación de los efectos neuroprotectores de la Epo, dada la intensa investigación animal realizada hasta ahora^{2,3}. Algunos de los mecanismos no eritropoyéticos de la Epo informados en estudios animales, incluyen la disminución de la apoptosis, la protección ante la toxicidad del ON, la disminución de la inflamación y la neurogénesis, todos mecanismos que podrían teóricamente ayudar a la recuperación cerebral secundaria en recién nacidos con EHI. Los mecanismos de neuroprotección comunicados para la Epo, parecen ser exactamente los ideales para la prevención y corrección de los efectos fisiopatológicos tempranos y tardíos que ocurren en la EHI.

Un estudio previo publicado por Zhu y col.⁴ aleatorizó 167 neonatos de término con EHI moderada a grave, a recibir Epo (n: 83) o tratamiento convencional (n: 84). El tratamiento convencional para todos los niños no incluyó ningún tipo de hipotermia.

Se administró Epo a 300 UI/kg (n: 52) o 500 UI/kg (n: 31) cada 2 días durante 2 semanas, comenzando dentro de las 48 horas de vida. El resultado combinado de muerte o discapacidad ocurrió en 24,6% de los niños tratados y en 43,8% de los controles (p: 0,017), y fue más beneficioso para las niñas y para los neonatos con EHI moderada.

El primer aspecto que requiere futuras investigaciones es evaluar los efectos combinados de Epo e hipotermia, dado que ninguno de los niños en los estudios mencionados, recibieron hipotermia. La hipotermia se ha convertido actualmente en una parte fundamental de la atención clínica, y en algunas instancias, se considera como un estándar de atención, por lo que es imperativa la investigación de los efectos combinados de hipotermia y Epo.

Actualmente está en curso un ensayo clínico evaluando los efectos combinados de hipotermia y Epo como tratamiento de la EHI (NCT00719407, Wu, PI) y se están planeando otros. Los resultados de estos estudios son vitales para comprender mejor los beneficios del tratamiento combinado de la EHI. Además, como los efectos colaterales posibles de ambos tratamientos incluyen un aumento de las trombosis⁵, es imperativo evaluar estos tratamientos en estudios aleatorizados antes que la Epo llegue a ser parte de la atención clínica de los neonatos con EHI.

Referencias

1. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics* 2010; 125:e1135-42.
2. Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, Ledbetter KJ, Gleason CA, Mayock DE; A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety. *Pediatrics* 2008 Aug; 122(2):383-91.
3. Bierer R, Roohi M, Peceny C, Ohls RK. Erythropoietin increases reticulocyte counts and maintains hematocrit in neonates requiring surgery. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1540-5.
4. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, Ji L, Guo X, Xiong H, Simbruner G, Blomgren K, Wang X. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009 Aug; 124(2):e218-26.
5. Ehrenreich et al; EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40:e647-656.

Evolución en la edad escolar temprana de los niños prematuros tardíos

Morse SB, Zheng H, Y Tang, Roth J,

Pediatrics 2009;123: e622-e629

[RESUMEN]

Objetivo

Los niños prematuros tardíos representan una parte significativa de los partos prematuros. Hasta hace poco, estos niños recibían poca atención porque

se pensaba que tenían riesgos mínimos de morbilidad a largo plazo. El propósito de este estudio fue comparar la evolución antes y durante el Jardín de Infantes entre niños prematuros tardíos sanos, de 340/7 a 366/7 semanas de gestación al nacer con respecto a niños sanos de término, de 370/7 a 416/7

semanas de gestación al nacer.

Métodos

La muestra del estudio consistió en niños únicos nacidos en Florida entre el 1 de Enero de 1996 y el 31 de Agosto de 1997, con una edad gestacional entre 34-41 semanas (N: 161804) que permanecieron internados ≤ 72 horas. Se analizaron 7 resultados en la edad escolar temprana. Los resultados fueron ajustados para 15 variables maternas y del niño, potencialmente confundidoras. El riesgo relativo ajustado y no ajustado con un intervalo de confianza de 95% se estimó para cada resultado mediante el modelo de regresión de Poisson.

Resultados

El riesgo de desarrollar retraso en el desarrollo o discapacidad fue un 36% mayor entre los niños pre-

maturos tardíos en comparación con los niños de término. El riesgo de suspensión en el Jardín de Infantes fue un 19% mayor para los niños prematuros tardíos. Las otras 4 variables, discapacidad antes del Jardín de Infantes, a los 3 y 4 años de edad, educación especial y repetición en Jardín de Infantes, en conjunto significaron un 10-13% de riesgo aumentado entre los prematuros tardíos. La evaluación “no está listo para comenzar la escuela” fue apenas significativa.

Conclusión

Este estudio sugiere que los niños prematuros tardíos sanos comparados con los niños de término sanos enfrentan un riesgo aumentado de retraso en el desarrollo y problemas relacionados con la escuela durante los primeros 5 años de vida.

Comentario:

Dra. Ann Stark

En las últimas dos décadas se produjo un gran aumento en la tasa de partos prematuros, que llegó cerca del 13% de los nacimientos vivos durante 2006 en los EE.UU. Mientras la proporción de los nacidos con menos de 34 semanas de gestación permaneció relativamente estable, los niños nacidos entre las 34 y 36 semanas de edad gestacional, fueron aproximadamente el 70% de los nacimientos prematuros y prácticamente aportaron todo el aumento en la prematuridad. Un taller reunido en 2005 patrocinado por el National Institute of Child Health and Human Development prestó atención a esta población de niños prematuros tardíos, primero denominados “cerca del término”, y ahora reconocidos como de mayor riesgo de resultados adversos que lo que se pensaba¹. Aunque muchos niños prematuros tardíos tienen una evolución neonatal sin complicaciones y egresan con sus madres, otros tienen problemas en el periodo neonatal temprano relacionados con su inmadurez fisiológica y madurativa. Estos incluyen mayor frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, retención de líquido fetal pulmonar, apnea, problemas con la alimentación, hiperbilirrubinemia, hipotermia, e hipoglucemia, comparados con los niños nacidos a término. Los niños prematuros tardíos tienen más posibilidades de requerir readmisión hospitalaria.

El taller identificó brechas importantes en el con-

ocimiento sobre los prematuros tardíos en relación a morbilidades agudas y a evolución a largo plazo en el neurodesarrollo. Varios estudios documentaron una mayor tasa de problemas escolares², trastorno por déficit de atención por hiperactividad³, parálisis cerebral, retraso mental, y retraso madurativo^{4,5} en comparación con los niños de término, y Morse y col. añadieron algo más a nuestro conocimiento en este área. Relacionando algunas bases de datos globales en el estado de Florida, encontraron que los niños nacidos entre las 34 y 36 semanas de gestación tuvieron un 36% de mayor posibilidad de presentar retraso madurativo o discapacidad que los niños de término, y tuvieron mayor riesgo en otras medidas de mal desempeño escolar. En este análisis sólo se incluyeron niños sanos. Los datos fueron ajustados por diferencias entre las madres de niños de término y prematuros tardíos; estas últimas fueron más frecuentemente jóvenes, negras, con asistencia pública, y sin educación secundaria completa. Las diferencias en la maduración cerebral y en el crecimiento, en la gestación de pretérmino tardía en comparación con la gestación de término, puede contribuir al neurodesarrollo más pobre⁶.

La mayoría de los partos entre las 34 y 36 semanas son por indicación médica. Como los partos prematuros tardíos aumentaron, los índices de muerte infantil y fetal han descendido abruptamente⁷. Sin embargo, la magnitud de los partos a discreción en este periodo de la gestación no se conoce. En un estudio que relacionó las historias de cerca de 300000



nacimientos y muertes en niños nacidos entre las 34 y 36 semanas de gestación, la mortalidad neonatal e infantil fue mayor en el 23% de los casos en que no figuró la indicación del parto, con respecto a aquellos que tuvieron trabajo de parto espontáneo, pero fue menor en los partos producidos por indicación obstétrica⁸. Se necesitan más investigaciones para comprender cuán-

do un parto entre las 34 y 36 semanas podría obtener mejor evolución y cuándo se justifica la continuación del embarazo. También se necesitan estudios de intervenciones que puedan mejorar los resultados en el neurodesarrollo. Mientras tanto, es evidente que los niños prematuros tardíos requieren especial atención en el periodo neonatal y en su seguimiento.

Referencias

1. Raju TK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207-14.
2. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153:25-31.
3. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006; 91:655-60.
4. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262-273.
5. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green MS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154:169-76.
6. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30:81-88.
7. Ananth CV, Gyamfi C, Jain L. Characterizing risk profiles of infants who are delivered at late preterm gestations: does it matter? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:329-31.
8. Reddy UM, Ko CW, Raju TK, Willinger M. Delivery indications at late preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009; 124:234-40.

Efecto del tratamiento de las convulsiones neonatales subclínicas detectadas por aEEG: estudio aleatorizado y controlado

van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, de Haan T, van Straaten ILM, Vrancken S, van Wezel G, van der Sluijs J, ter Horst H, Gavilanes D, Laroche S, Naulaers G, de Vries LS.

Pediatrics 2010;125:e358-e366

[RESUMEN]

Objetivos:

Los objetivos fueron investigar en recién nacidos de término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), cuántas convulsiones subclínicas no serían detectadas sin un electroencefalograma continuo de amplitud integrada (aEEG) y, si el tratamiento inmediato de las convulsiones clínicas y subclínicas, podría resultar en una disminución en la duración total de las convulsiones y en un menor daño cerebral, reflejado en imágenes de resonancia magnética (RMN).

Métodos

En este estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, los niños de término con EHI moderada o grave, y convulsiones subclínicas, fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento de ambos tipos de convulsiones (grupo A) o, enmascaramiento del

registro del aEEG y tratamiento sólo de las convulsiones clínicas. Todos los registros fueron revisados con respecto a la duración de los patrones convulsivos y el uso de drogas antiepilépticas (DAE). Las imágenes de RMN recibieron un puntaje según la gravedad del daño cerebral.

Resultados

Diecinueve niños en el grupo A y 14 en el grupo B estuvieron disponibles para la comparación. La duración mediana del patrón convulsivo en el grupo A fue de 196 minutos en comparación con 503 minutos en el grupo B (estadísticamente no significativo). No se observó diferencias significativas en el número de DAE. Cinco niños en el grupo B recibieron DAE sin descargas convulsivas en el registro del aEEG. Seis de los 19 niños del grupo A y 7 de los 14 niños del grupo B murieron en el periodo neonatal. Se encontró una correlación importante entre la duración

del patrón convulsivo y la gravedad del daño cerebral en el grupo enmascarado, como así también en el todo el grupo.

Conclusiones

En este pequeño grupo de niños con EHI neona-

tal y convulsiones, hubo una tendencia a la reducción en la duración de las convulsiones cuando se trataron las convulsiones clínicas y subclínicas. La gravedad del daño cerebral observada en la RMN estuvo asociada con mayor duración de los patrones convulsivos.

Comentario:

Dr. Charles Palmer

Este estudio realizado por van Rooj et al., es uno de los primeros estudios aleatorizados controlados que evalúa la utilidad potencial del aEEG para identificar convulsiones subclínicas en recién nacidos de término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento de las convulsiones subclínicas podría reducir la duración total de las convulsiones y disminuir la lesión cerebral observada en la RMN. El aEEG utilizado en este estudio fue un aEEG de una sola derivación con acceso a un canal del trazado del EEG. Si el paciente reunía los criterios de inclusión (tener convulsiones clínicas y encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave), se comenzaba un registro continuo. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos. En un grupo, los investigadores eran ciegos a los hallazgos del aEEG de modo que las convulsiones subclínicas no eran tratadas. El tratamiento de las convulsiones subclínicas identificadas por el aEEG mostró una tendencia a disminuir la duración total de las convulsiones, en comparación con el grupo ciego. Solamente en el grupo ciego, donde las convulsiones subclínicas no se trataron, la duración de las convulsiones estuvo asociada significativamente ($p < 0,001$) con la lesión cerebral observada en la RMN.

Este estudio revela una serie de lecciones útiles para los que estamos interesados en introducir el monitoreo con aEEG en nuestras UCIN. Es un método simple para evaluar el nivel de base de la actividad eléctrica cerebral y para detectar convulsiones. Por ejemplo, la evaluación del grado de encefalopatía es importante para determinar en qué pacientes es conveniente el tratamiento con hipotermia. En estas situaciones, he encontrado que la evaluación clínica de la encefalopatía puede ser difícil si el paciente ya ha sido tratado con anticonvulsivantes o expuesto al magnesio antes de nacer. Estas medicaciones pueden causar letargia e hipotonía. El aEEG es muy útil para

identificar la encefalopatía moderada y grave porque la actividad eléctrica cerebral se altera (bajo voltaje o salvas de supresión). En el estudio que comentamos, vimos cómo el aEEG ilustra las limitaciones del examen clínico con respecto a las convulsiones y suma valor a la evaluación clínica.

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EHI y convulsiones. Cuatro pacientes se excluyeron luego del análisis porque no tenían convulsiones en el aEEG y la actividad de base era normal. Además, 36% de los pacientes analizados tuvieron criterios normales de voltaje a pesar de haber sido evaluados clínicamente como portadores de EHI. Surge la pregunta sobre la precisión de la evaluación clínica de la encefalopatía al ingreso. Además, en el grupo ciego al registro del aEEG, las convulsiones sospechadas clínicamente no pudieron confirmarse con el aEEG (observado después) en 6/14 niños. Los autores discuten estudios previos mostrando que un aEEG de dos canales puede detectar el 76% de las convulsiones que se detectan con el EEG convencional. Por otra parte, sólo el 27% de las convulsiones sospechadas clínicamente pudieron confirmarse como convulsiones con el EEG convencional. En consecuencia, el monitoreo continuo con aEEG puede detectar la mayoría de las convulsiones subclínicas, detectar la actividad cerebral de base anormal para sostener el diagnóstico de encefalopatía y diferenciar entre "automatismos motores" y convulsiones verdaderas.

Este estudio muestra también que es importante capacitar al plantel clínico para reconocer la actividad convulsiva y la efectividad del tratamiento según el aEEG. Ellos encontraron que a pesar de tener un protocolo específico de tratamiento anticonvulsivante, el tratamiento adecuado a veces se postergó por horas en 11/19 pacientes. Esta observación es importante porque ellos observaron que un reconocimiento temprano y un tratamiento adecuado de las convulsiones, produjo una reducción significativa de la duración total de la convulsión. Se desarrolló un algoritmo de detección para mejorar la detección de convulsiones.



En los niños prematuros ¿las transfusiones de glóbulos rojos aumentan el riesgo de enterocolitis necrosante?

Cassandra D. Josephson, Agnieszka Wesolowski, Gaobin Bao, Martha C. Sola-Visner, Golde Dudell, Marta-Inés Castillejo, Beth H. Shaz, Kirk A. Easley, Christopher D. Hillyer, Akhil Maheshwari.

J Pediatr 2010;157:972-8.

[RESUMEN]

Objetivo:

Para probar la hipótesis que las transfusiones de glóbulos rojos (GR) aumentan el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) en niños prematuros, investigamos si el riesgo de ECN asociada a transfusión es mayor en niños con hematocritos más bajos y mayor edad postnatal.

Diseño del estudio:

Comparación retrospectiva de pacientes con ECN y pacientes control, nacidos con < 34 semanas de gestación.

Resultados:

La frecuencia de transfusiones de GR fue similar en pacientes con ECN (47/93, 51%) y pacientes control (52/91, 58%). La ECN de comienzo tardío (> 4 semanas de edad estuvo más frecuentemente asociada con un antecedente de transfusión(s) que

la ECN de comienzo temprano (OR ajustado 6,7; IC95% 1,5 a 31,2; $P = 0,02$). Comparados con pacientes no transfundidos, los niños con transfusiones de GR nacieron a menor edad gestacional, tuvieron mayores necesidades de cuidado intensivo (incluso al momento del comienzo de la ECN) y mayor estadía hospitalaria. El antecedente de transfusiones con GR dentro de las 48 horas previas al comienzo de la ECN se observó en 38% de los pacientes, la mayoría de los cuales fueron niños de extremo bajo peso al nacer.

Conclusiones:

En la mayoría de los pacientes, las transfusiones de GR no estuvieron relacionadas temporalmente a la ECN y pueden ser simplemente un marcador de la gravedad general de la enfermedad. Sin embargo, la relación entre transfusiones de GR y ECN en niños de extremo bajo peso al nacer, requiere mayor evaluación mediante un diseño de cohorte prospectivo.

Comentario:

Dr. Jorge Fabres

El artículo de Josephson y colaboradores¹, como lo han hecho otros, vuelve a poner en discusión una pregunta que desde hace mucho tiempo varios investigadores se han planteado: ¿existe una relación causal entre las transfusiones de Glóbulos Rojos (GR) y la Enterocolitis Necrotizante (ECN), especialmente en prematuros? En un estudio retrospectivo ellos comparan pacientes menores de 34 semanas que presentaron ECN con un grupo control que no la presentó. No hubo diferencias en el número de transfusiones que cada grupo recibió. Si bien en la mayoría de los pacientes con ECN la transfusión de GR no tenía una relación temporal con ella y puede ser sólo un marcador de mayor enfermedad de esos niños, la historia de una transfusión de GR dentro de las 48 horas previas a que se produjera la ECN se observó en 38% de los pacientes. Aquellos pacientes que presentaban ECN asociada a una transfusión eran, al igual que lo

observado en otros estudios publicados previamente, pacientes de menor edad gestacional al nacer, mayor edad postnatal, la mayoría mayores de 4 semanas de vida y eran pacientes que estaban necesitando mayor soporte de cuidados intensivos. De este modo es posible plantear que existe un grupo de pacientes, con las características antes mencionadas y que puede ser llamado de “ECN asociada a las transfusiones de GR”, en que existiría un mayor riesgo de desarrollar una ECN en relación a una transfusión. Si bien no es claro ni se ha demostrado una real causa-efecto, hay evidencias de que una transfusión de GR puede limitar el aumento del flujo mesentérico postprandial que normalmente debe ocurrir, especialmente en menores de 1250 g, y que esto puede ser producto de una inmadurez de la autorregulación vascular en los prematuros extremos como consecuencia de una baja producción de óxido nítrico endotelial, lo que puede aumentar el riesgo de lesión de la mucosa intestinal en estos pacientes.

En los últimos meses y posterior a la publicación

del trabajo de Josephson et al., han aparecido nuevos estudios que relacionan las transfusiones de GR con la ECN. Singh et al.² comparan 111 prematuros que desarrollaron ECN con 222 controles. Controlando por otros factores la transfusión de GR dentro de las 48 horas del comienzo de la ECN se asocia significativamente con esta patología, así como también se asocia un hematocrito bajo. El-Dib et al.³ también muestran, en una revisión histórica, que más pacientes en un grupo de niños con ECN recibieron transfusiones entre las 48 a 72 horas que precedieron al diagnóstico. Luego, en una segunda fase del estudio, en que se compara el impacto de un cambio de conducta en relación a la alimentación enteral, se puede observar cómo, una política de suspender la alimentación du-

rante la transfusión, se asocia con una disminución de la incidencia de ECN. Finalmente Blau et al.⁴ en una serie de 256 prematuros de muy bajo peso, informa que el 25% de los casos de ECN se relacionaron a una transfusión de GR y al igual que otros autores proponen un mecanismo de lesión intestinal relacionado a la transfusión de GR por anemia.

En resumen, podríamos decir que hoy existe evidencia de lo que podríamos llamar “ECN asociada a transfusión”, como un subtipo de la enfermedad. Este subtipo da cuenta sólo de algunos casos, su fisiopatología está aún por entenderse, las formas de prevención son aún especulativas y probablemente se necesita más investigación para comprender mejor esta entidad.

Referencias

1. Josephson C, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner M, Dudell G, Castillejo M, et al. Do Red Cell Transfusions Increase the Risk of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants? *J Pediatr* 2010;157:972-8.
2. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011; 31: 176-182.
3. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol* 2011; 31: 183-187.
4. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion. *J Pediatr* 2011;158:403-9.

Metanálisis actualizado sobre probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros

Girish Deshpande, Shripada Rao, Sanjay Patole y Max Bulsara

Pediatrics 2010;125:921-930.

[RESUMEN]

Objetivo

La revisión sistemática de los estudios aleatorizados y controlados (EAC) indica una disminución de la mortalidad y de la enterocolitis necrotizante (ECN) y un menor tiempo para la alimentación completa, luego de la suplementación con probióticos en los neonatos prematuros (< 34 semanas de gestación) de muy bajo peso al nacer (MBPN; peso al nacer < 1500 g). El objetivo de este estudio fue actualizar nuestra revisión sistemática de 2007 sobre EAC de suplementación con probióticos para la prevención de la ECN en recién nacidos prematuros de MBPN.

Métodos

En marzo de 2009 buscamos los registros Cochrane Central, Medline, Embase, y base de da-

tos Cinahl; declaraciones de los encuentros de la Sociedad Pediátrica Académica, y conferencias de gastroenterología. Se siguió la estrategia de búsqueda del Grupo de Revisión Neonatal Cochrane. Los criterios de selección fueron, EAC sobre cualquier suplementación enteral con probióticos que comenzara dentro de los primeros 10 días y continuara por ≥ 7 días en recién nacidos prematuros de MBPN e informaran una ECN estadio 2 o mayor (Estadios modificados de Bell).

Resultados

Un total de 11 estudios (n: 2176), incluyendo 4 nuevos (n: 783) fueron elegibles para el metanálisis, utilizando un modelo de efectos fijos. El riesgo de ECN y muerte fue significativamente menor. El riesgo de sepsis no difirió significativamente. No se informaron efectos adversos importantes. El análisis secuencial de



los estudios mostró una reducción del 30% en la incidencia de ECN (α : 0,05 y 0,01; poder 80%).

Conclusión

Los resultados confirman los importantes beneficios del suplemento con probióticos para reducir la

muerte y la enfermedad en neonatos prematuros. La dramática magnitud del efecto, los estrechos intervalos de confianza, los valores de p extremadamente bajos y sobretudo la evidencia, indica que no son necesarios estudios adicionales controlados por placebo, si se dispone de un probiótico adecuado.

Comentario:

Dr. Paolo Manzoni

El artículo “Metanálisis actualizado sobre probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros” realizado por Deshpande et al., se basa en una revisión sistemática sobre 2176 niños prematuros, utilizando los métodos de Cochrane, y proporciona evidencia fuerte que los probióticos profilácticos, como una clase, reducen la enterocolitis necrotizante en niños prematuros.

No solo eso: este metanálisis actualizado, incluyendo 11 estudios (el anterior estaba limitado a 7 estudios, en 2007) tiene ahora suficiente poder para mostrar que los probióticos, como una clase, reducen el riesgo relativo de mortalidad en 58% (riesgo relativo 0,42 [intervalo de confianza del 95% 0,29-0,62; $p < 0,00001$]).

No hay actualmente una revisión sistemática neonatal con mayor tamaño de efecto para todas las causas de mortalidad (riesgo relativo de reducción 58%), valor de p más bajo ($p < 0,00001$) y menor heterogeneidad (I^2 cuadrado: 0). En consecuencia, no parece sorprendente que la revisión más reciente Cochrane sobre el tema, haya recomendado la introducción rutinaria de probióticos para todos o para algunos pacientes seleccionados.

Estos resultados tan interesantes, merecen algunas consideraciones adicionales y también algunas sugerencias sobre cómo incluir estos datos en la práctica clínica cotidiana.

El metanálisis de Deshpande consideró a los probióticos “como una clase” para dar una recomendación específica. Sin embargo, esto puede ser mal interpretado: también los “antibióticos” son una clase, pero nadie prescribiría jamás “antibióticos – como una clase” por ejemplo para una neumonía, sino más bien un solo antibiótico (por ejemplo, amoxicilina) que se supone es específicamente activo en esta enfermedad.

Los probióticos deben ser considerados de una manera similar: existen datos que muestran que, juntamente con características y acciones comunes, cada cepa (cada especie) puede tener propiedades adicio-

nales únicas y acciones hacia objetivos específicos. Diferentes especies de probióticos tienen diferentes funciones fisiológicas, con algunas que promueven la motilidad intestinal o la maduración y otras que promueven con mayor especificidad la actividad inmunomodulatoria, el crecimiento de las bifidobacterias o la protección contra la colonización fúngica. Por ejemplo, *Lactobacillus GG* tiene la capacidad de promover respuestas inmunomoduladoras del intestino, mientras que *Lactobacillus reuterii* muestra una actividad peculiar relacionada con la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico. *Bifidobacterium spp* fue la cepa más frecuentemente utilizada en la mayoría de los estudios sobre probióticos/ECN publicados, en consecuencia, su rol en la prevención de la ECN puede ser mayor que la de otras cepas de probióticos, y debe resaltarse cuando se hacen recomendaciones.

Se necesita mayor clarificación con respecto a dosis, horarios y momento de los probióticos para prevenir la ECN, pues actualmente hay una gran variabilidad en la literatura.

Posiblemente, se requieren futuros estudios para identificar las especies más costo-efectivas de probióticos, como así también el protocolo para maximizar no solo la supervivencia libre de ECN sino también libre de discapacidad.

Sin embargo, esto no puede ser identificado con certeza a través de estudios aleatorizados controlados con placebo, dadas las diferencias en las peculiaridades de cada especie de probióticos.

No solo eso: con la evidencia existente puede resultar cada vez más problemático desde lo ético, incluir un grupo placebo en futuros estudios: la necesidad de declarar la evidencia actual a los padres y a los Comités de Investigación Institucionales, y la necesidad de ofrecer probióticos identificados a los padres de los niños elegibles que así lo deseen, son aspectos que atentan contra la posibilidad de clarificar en el futuro este tema, mediante los instrumentos convencionales. Por lo tanto, ahora es importante mirar hacia adelante y facilitar una nueva fase de intervención múltiple, estudios aleatorizados controlados “cabeza a cabeza” que requieren múltiples intervenciones o di-

seño factorial para identificar el régimen de probióticos más costo-efectivo, comparando un régimen de probiótico con otro.

Una consideración final: el desarrollo de productos de calidad farmacéutica es normalmente obligatorio para las drogas con impacto sobre los resultados médicos. Esto crea un gran obstáculo para los estudios clínicos con probióticos. Sin embargo, hay suplementos nutricionales con probióticos bien establecidos que han sido certificados por agencias nacionales e internacionales como sometidos a rigurosas evalua-

ciones de control de calidad. Algunos de estos productos de calidad nutricional mostraron ser efectivos frente al placebo en los estudios de ECN incluidos en el metanálisis de Deshpande. El aceleramiento de la evaluación de los probióticos podría minimizar la mortalidad y morbilidad evitables. Es por lo tanto importante que alguna de las evidencias validando estos productos nutricionales sea aceptada para facilitar su uso en los estudios clínicos y, potencialmente, en la práctica clínica subsecuente.

Estudio aleatorizado y controlado sobre inhalación de teofilina o CO2 para el tratamiento de la apnea del prematuro.

Al-saif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Qurashi M, Rigatto H.

[J Pediatr 2008;153:513-8]

[RESUMEN]

Objetivos:

Determinar si la inhalación de CO2 al 0,8% disminuye la duración y frecuencia de las apneas en los prematuros, con igual o mayor efectividad que la teofilina y menos efectos adversos colaterales.

Diseño:

Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con 42 prematuros de 27 a 32 semanas de gestación asignados a recibir CO2 (n=21) o teofilina (n=21). El grupo de estudio tuvo una media ($\pm$ error estándar de la media) de peso al nacer de 1437 $\pm$ 57 g, edad gestacional de 29,4 $\pm$ 0,3 semanas y edad postnatal de 43 $\pm$ 4 días. Después de un periodo de control, se administró CO2 al 0,8% o teofilina durante 2 horas, seguido por un periodo de recuperación.

Resultados:

En el grupo CO2 disminuyó significativamente la

duración y frecuencia de las apneas, desde 9,4 $\pm$ 1,6 segundos/minuto y 94 $\pm$ 15 apneas/hora a 3 $\pm$ 0,5 segundos/minuto y 34 $\pm$ 5 apneas/hora. En el grupo teofilina, la duración y la frecuencia de apneas disminuyó significativamente de 8 $\pm$ 1 segundos/minuto y 80 $\pm$ 8 apneas/hora a 2,5 $\pm$ 0,4 segundos/minuto y 28 $\pm$ 3 apneas/hora. La velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) disminuyó solamente durante la administración de teofilina.

Conclusiones:

Sobre la evidencia disponible, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis óptima de dexametasona en prematuros con riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Se necesita con urgencia un estudio bien diseñado, grande, aleatorizado y controlado para establecer el régimen óptimo de dosis de dexametasona.

Comentario:

Dr. Carlos Blanco

Una buena respuesta, pero ¿cuál era la pregunta?

La apnea se define como la ausencia de movimientos respiratorios o la ausencia de flujo aéreo nasal por más de 20 segundos, y/o bradicardia. La apnea, sea obstructiva, central o mixta, es uno de los problemas que con más frecuencia se observan en

pacientes prematuros de diferentes edades gestacionales, aumentando su importancia y periodicidad en pacientes más inmaduros. La presencia de apneas es continuamente detectada por los monitores de las unidades, accionando las alarmas cuyo sonido ya forma parte de la sinfonía de la terapia intensiva. Estos monitores detectan la falta de movimientos torácicos o la consecuencia de la falta de respiración o pérdida del volumen pulmonar que provoca caídas de la fre-



cuencia cardíaca o de la saturación arterial. La apnea se presenta poco después del nacimiento y acompaña al prematuro durante semanas hasta que se aproxima a las 35-37 semanas de edad gestacional. En general coincide con el momento en que el prematuro se alimenta exclusivamente por succión. La apnea es uno de los síntomas más informados por las nurses, un síntoma que induce a tomar decisiones, un síntoma que necesita atención y solución. En general la apnea requiere tratamiento, sobre todo en prematuros en el período posterior a la asistencia respiratoria o durante las primeras semanas de vida. La actitud terapéutica más habitual es observar y monitorear hasta que los períodos de apnea se hacen muy frecuentes y prolongados e inducen cambios importantes en la saturación arterial exponiendo al prematuro a períodos variables de hipoxia y respuestas cardiovasculares riesgosas. La conducta habitual es descartar toda patología que pueda causar apneas (sepsis, ductus permeable, anemia, problemas neurológicos, etc.) y luego comenzar el tratamiento, como aumentar el tráfico aferente al sistema nervioso central usando la estimulación cutánea, cambios de posición (posición supina), cambiando el estado de sueño, o la administración de estimulantes de la respiración como las xantinas (cafeína, inhibidores de la adenosina) o doxapran (usado menos frecuentemente), que estimula los quimiorreceptores carotídeos. Si esta estrategia no impide o modifica la frecuencia o la profundidad de las apneas se puede proceder a usar medios mecánicos como CPAP nasal. En algunas ocasiones, cuando la severidad de las apneas produce hipoxia y repercusión cardiovascular grave, y fracasan las terapéuticas descriptas, se debe recurrir a la asistencia respiratoria mecánica, en general en prematuros con enfermedad pulmonar crónica. Esta situación se debería evitar ya que puede perpetuar o empeorar la enfermedad pulmonar.

Este trabajo fue diseñado para probar la hipótesis que la administración de CO₂ inspiratorio en bajo porcentaje reduciría la duración y la frecuencia de apneas en niños prematuros. La elección del CO₂ inspiratorio es lógica ya que es un estímulo respiratorio natural que actúa a través de receptores ubicados en la vía aérea, receptores carotídeos y receptores centrales respiratorios. Para este fin los autores diseñaron un estudio controlado y aleatorizado, no ciego, comparando el efecto de CO₂ inhalado en una concentración de 0,8%, contra la administración de teofilina (no informan el método de adminis-

tración). Los autores concluyen que el CO₂ inhalado y la teofilina producen un efecto similar sobre la duración y frecuencia de las apneas pero la teofilina induce efectos secundarios no deseados. También se concluye que estos resultados justifican un estudio aleatorizado de mayor magnitud y duración realizado en la unidad de neonatología.

Este estudio, aunque lejos de ser definitivo, puede ser clínicamente relevante ya que introduce una nueva modalidad, más fisiológica, en el tratamiento de las apneas.

Sin embargo, este estudio merece comentarios críticos antes de aceptar su contenido y extrapolarlo a la realidad clínica.

No es un estudio ciego, el grupo de estudio estuvo compuesto por recién nacidos prematuros al nacimiento pero en el momento de inclusión tenían alrededor de 40 días de vida y una edad postconcepcional de 35 semanas. Este grupo de prematuros en general ya no presentan apneas espontáneas y si las presentan son apneas que no requieren tratamiento en su gran mayoría, como fue el caso de este estudio.

Además eran pacientes sin enfermedad respiratoria crónica, sin requerimiento de oxígeno o CPAP.

Los pacientes se monitorearon solamente por 4 horas, en realidad solo 2 horas de monitoreo durante el tiempo experimental. Es muy difícil evaluar si este período es suficiente y representativo de "un día de un prematuro". No se menciona tampoco si este monitoreo fue cercano a la alimentación, dado que muy frecuentemente los prematuros presentan apneas luego de la misma. La definición de apnea como ausencia de respiración mayor de 3 segundos es muy particular; además cuando se miran los tiempos de apnea en los resultados, de $9,4 \pm 1,6$ a $3 \pm 0,5$ segundos en el grupo CO₂ o $8 \pm 1,1$ a $2,5 \pm 0,4$ segundos en el grupo teofilina, se observa que hubo muchos episodios ¡de menos de 3 segundos! Mi impresión es que los autores registraron lo que se consideran pausas respiratorias, las cuales son interesantes para estudiar los mecanismos del control fisiológico de la respiración pero no relevantes clínicamente.

La frecuencia que se reporta en este trabajo fue de: 94 ± 15 a 34 ± 5 episodios/hora en CO₂; 80 ± 8 a 28 ± 3 en el grupo teofilina, obviamente son episodios no relevantes, que no estaban asociados con bradicardia o desaturación.

Ambas modalidades terapéuticas, CO₂ y teofilina, estimularon la respiración basal como era esperado ya que son estimulantes respiratorios.

Este trabajo es un primer paso para demostrar que CO₂ inhalatorio es tolerado y que no presenta complicaciones en este grupo de pacientes.

Sin embargo yo pienso que el grupo de pacientes elegido no fue el adecuado para contestar la pregunta real. La pregunta real sería si el CO₂ inhalatorio tendría efectos positivos y/o negativos en pacientes crónicamente hipercápnicos, con enfermedad pulmonar, usualmente recibiendo CPAP y diuréticos

y presentando verdaderas apneas, acompañadas de bradicardia y períodos de hipoxia. Esta es la pregunta.

Si se obtienen los mismos resultados que en el grupo estudiado en este trabajo, el CO₂ inhalatorio tendría ventajas reales comparado con la teofilina u otros métodos. Este trabajo ofrece una solución pero ¿cuál era el problema?



www.fundasamin.org.ar
info@fundasamin.org.ar